

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
**Dpto. de QUÍMICA ORGÁNICA**



**SÍNTESIS, ANÁLISIS POR RMN Y RELACIONES  
ESTRUCTURA - ACTIVIDAD SENSORIAL DE  
FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS COMO  
AROMATIZANTES DE ALIMENTOS.**



\* 5 3 0 9 5 4 4 1 7 4 \*  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

**Directores:**

**Dr. Carlos Alvarez Ibarra**

*Catedrático de la U.C.M.*

**Dra. María Luz Quiroga Feijóo**

*Profesora Titular de la U.C.M.*

**MEMORIA**

**Que para Optar al**

**Grado de Doctor en Ciencias Químicas**

**presenta:**

**EMILIO TOLEDANO DEL MORAL**

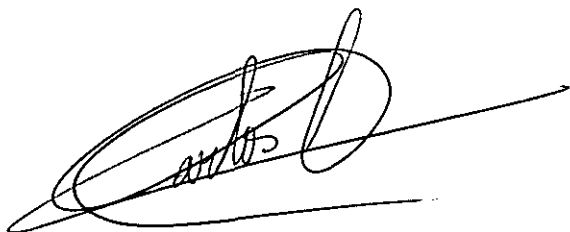
**Junio, 1995**

D. CARLOS ÁLVAREZ IBARRA, Catedrático de Química Orgánica, y  
D<sup>a</sup>. MARÍA LUZ QUIROGA FEIJÓO, Profesora Titular de Química Orgánica,  
del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de  
la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la Memoria presentada por D. Emilio Toledano del Moral con el título "*Síntesis, análisis por RMN y relaciones estructura - actividad sensorial de furanos monotiosustituídos como aromatizantes de alimentos*" ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid. La financiación ha sido aportada por la empresa Elf Aquitaine, Groupement de Recherches de Lacq (GRL), Pyrénées Atlantiques (Francia), mediante el contrato de investigación nº 7.699, titulado "*Synthèse de furanes monothiosubstitués*", suscrito por la Universidad Complutense de Madrid y la citada empresa en el marco previsto por la LRU (Arts. 11 y 45.1). De acuerdo con lo establecido en el Artículo octavo de dicho contrato y por requerimiento expreso, la empresa Elf Aquitaine (GRL) ha dado su conformidad a la publicación de estos resultados y a la utilización de los mismos en la Tesis Doctoral de D. Emilio Toledano del Moral.

Y para que así conste, firman la presente certificación en Madrid el día cuatro de Mayo de mil novecientos noventa y cinco.



Fdo.: Dr. Carlos Álvarez Ibarra



Fdo.: Dra. María Luz Quiroga Feijóo

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a los profesores Dr. Carlos Álvarez Ibarra y Dra. M<sup>a</sup> Luz Quiroga Feijóo por su inestimable ayuda e interés en la dirección de esta Tesis.

Agradezco también la acogida en el Departamento por parte de sus directores, los profesores Dr. José Luis Soto Cámara y el Dr. Benito Alcaide.

Reservo mi mayor gratitud para Cesar, Chio, David, Elena, Mar, Mari Carmen, Mari Ángeles, Aurelio, Willie y demás compañeros de Departamento por sus sabios consejos y los buenos momentos que hemos compartido. Mis mejores recuerdos son para ellos.

Por último, pero no por ello menos importante, gracias también a toda mi familia y a mis amigos por su apoyo constante durante todos estos años, y especialmente a Angélica, cuyo cariño y aliento tantas veces me han devuelto la alegría en los momentos difíciles.

*A mis padres, por toda una vida*



## ACRÓNIMOS

**AIBN:** azaisobutilonitrilo.

**AMCPB:** ácido *m*-cloroperbenzoico.

**APP:** ácido polifosfórico.

**CCP:** clorocromato de piridinio.

**dba:** dibencilidenacetona.

**DBN:** 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno.

**DBP:** 1-(fenilsulfonil)-2,3-dibromo-1-propeno.

**DBU:** 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeno

**DIBAL:** hidruro de diisobutilaluminio.

**DIP:** 1-(fenilsulfonil)-2,3-diiodo-1-propeno.

**DME:** dimetoxietano.

**DMF:** dimetilformamida.

**DMPU:** 1,3-dimetil-3,4,5-tetrahidro-2(1H)-pirimidona.

**dppb:** difenilfosfinobutano.

**dppe:** difenilfosfinoetano.

**HMPA:** hexametilfosforamida.

**LDA:** diisopropilamiduro de litio.

**NBS:** *N*-bromosuccinimida.

**PDC:** clorodicromato de piridinio.

**PTSA:** ácido *p*-toluensulfónico.

**THF:** tetrahidrofurano.

**TMDA:** *N, N, N'*-trimetiletilendiamina (LiTMDA).

**TMEDA:** tetrametiletilendiamina.

# ÍNDICE

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN.</b>	1
<b>1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO.</b>	9
<b>2. SÍNTESIS DE DERIVADOS FURÁNICOS 2- Y 3-MONOTIOSUSTITUIDOS.</b>	14
<b>2.1. ANTECEDENTES.</b>	15
2.1.1. MÉTODOS DE CICLACIÓN DE INTERMEDIOS DE CADENA ABIERTA FUNCIONALIZADOS.	15
2.1.1.1. A partir de compuestos 1,4-dioxigenados.	15
2.1.1.2. A partir de cetonas $\beta,\gamma$ -acetilénicas.	18
2.1.1.3. A partir de enonas $\gamma,\delta$ -insaturadas.	19
2.1.1.4. A partir de <i>O</i> -propargilacetales de $\alpha$ -bromocetonas.	20
2.1.1.5. Por ciclación de alquinoxiranos.	20
2.1.1.6. Por ciclación de acilcumulenos.	21
2.1.1.7. Por ciclación de $\alpha$ -aciloxicarboxamidas.	21
2.1.1.8. Por reacciones de anelación inducidas por Pd(0).	22
2.1.2. SÍNTESIS A PARTIR DE BUTENOLIDAS.	24
2.1.3. SÍNTESIS A PARTIR DE OTROS FURANOS.	25
2.1.3.1. Sustitución directa por reactivos electrófilos.	25
2.1.3.2. Vía metalación-sustitución electrófila.	28
A) Metalación de furanos no sustituidos.	28
B) Reacciones de intercambio halógeno-metal.	31
C) Reacciones de transmetalación.	35
2.1.4. SÍNTESIS A PARTIR DE OTROS HETEROCICLOS.	37
<b>2.2. SÍNTESIS DE FURANOS 2- Y 3-MONOTIOSUSTITUIDOS A         PARTIR DE 3,4-DIBROMOFURANO.</b>	39
<b>2.3. SÍNTESIS DE FURANOS 2-MONOTIOSUSTITUIDOS.</b>	46

	Pág.
<b>2.4. SÍNTESIS DE FURANOS 3-MONOTIOSUSTITUIDOS A PARTIR DE PRECURSORES DE CADENA ABIERTA.</b>	<b>48</b>
<b>3. ESTUDIOS POR RMN DE DERIVADOS FURÁNICOS.</b>	<b>51</b>
<b>3.1. ESPECTROS DE <math>^1\text{H}</math>-RMN.</b>	<b>52</b>
3.1.1. ACOPLAMIENTOS ALÍLICOS ( $^4\text{J}$ ).	60
3.1.2. ACOPLAMIENTOS HOMOALÍLICOS ( $^5\text{J}$ ).	62
3.1.3. ACOPLAMIENTOS DE LARGO ALCANCE ( $^6\text{J}$ ).	63
<b>3.2. ESPECTROS DE <math>^{13}\text{C}</math>-RMN.</b>	<b>64</b>
<b>3.3. CONTRIBUCIONES DE GRUPO EN LOS ESPECTROS DE <math>^1\text{H}</math>- Y <math>^{13}\text{C}</math>-RMN DE FURANOS SUSTITUIDOS.</b>	<b>76</b>
<b>3.4. CORRELACIONES ENTRE LAS CONTRIBUCIONES DE GRUPO CALCULADAS.</b>	<b>83</b>
<b>3.5. DEPENDENCIA DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DIRECTO <math>^1\text{J}(^{13}\text{C}, ^1\text{H})</math> CON EL EFECTO INDUCTIVO DE LOS SUSTITUYENTES.</b>	<b>89</b>
<b>3.6. OPTIMIZACIÓN DE LA GEOMETRÍA MEDIANTE EL MÉTODO SEMIEMPÍRICO DE CÁLCULO MNDO.</b>	<b>91</b>
3.6.1. REGRESIONES LINEALES ENTRE LOS DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS PROTÓNICOS, $\delta(^1\text{H})$ , Y LAS CARGAS LOCALIZADAS SOBRE LOS HIDRÓGENOS, $Q_{\text{H}}$ .	92
3.6.2. REGRESIONES LINEALES ENTRE LOS DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE $^{13}\text{C}$ , $\delta(^{13}\text{C})$ , Y LAS DENSIDADES DE CARGA LOCALIZADAS SOBRE LOS CARBONOS, $Q_{\text{C}}$ .	97
3.6.3. REGRESIONES LINEALES ENTRE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO VECINAL Y DE LARGO ALCANCE CON LA DISTANCIA ENTRE LOS HIDRÓGENOS IMPLICADOS EN EL ACOPLAMIENTO.	104
3.6.4. REGRESIÓN LINEAL ENTRE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO VECINAL $^3\text{J}(\text{H}_i, \text{H}_j)$ Y EL ÁNGULO DE VALENCIA $\theta$ .	106

	Pág.
<b>4. RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD SENSORIAL DE DERIVADOS FURÁNICOS 2- Y 3-MONOTIOSUSTITUIDOS.</b>	109
<b>4.1. INTRODUCCIÓN.</b>	110
<b>4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	120
4.2.1. TIPIFICACIÓN ESTRUCTURAL Y ACTIVIDAD DE FURANOS CON ÁTOMOS DE AZUFRE EN SU ESTRUCTURA.	120
4.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA ACTIVIDAD.	127
4.2.2.1. Estudio comparativo de la actividad como una función de $E_{\sigma^*}$ , $Q_S$ , $Q_O$ y $Q_H$ (Análisis 1).	131
4.2.2.2. Estudio comparativo de la actividad como una función de $E_{\sigma^*}$ , $Q_S$ , $Q_O$ y $Q_H$ (Análisis 2).	134
4.2.2.3. Estudio comparativo de la actividad como una función de $E_{\sigma^*}$ , $Q_S$ , $Q_O$ y $Q_H$ (Análisis 3).	135
4.2.2.4. Estudio comparativo de la actividad como una función de $E_{\sigma^*}$ , $Q_S$ , $Q_O$ y $Q_H$ (Análisis 4).	137
4.2.2.5. Límites de la actividad en función de los parámetros topoelectrónicos calculados por MNDO de furanos 2-S y 3-S-sustituídos.	138
<b>5. EXPERIMENTAL: MATERIALES, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS.</b>	142
<b>5.1. MATERIALES Y MÉTODOS.</b>	143
5.1.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS.	143
5.1.2. TÉCNICAS Y APARATOS.	145
<b>5.2. SÍNTESIS VÍA CICLACIÓN DE COMPUESTOS DE CADENA ABIERTA.</b>	148
5.2.1. A PARTIR DE LA Z-3-HEXEN-2,5-DIONA.	148
5.2.1.1. Síntesis del etanotioato de S-(2,5-dimetil-3-furilo) (3).	148
A) Preparación de la Z-3-hexen-2,5-diona (1).	149
B) Preparación del etanotioato de S-(2,5-dioxo-3-hexilo) (2).	150
C) Preparación del etanotioato de S-(2,5-dimetil-3-furilo) (3).	151

	Pág.
5.2.1.2. Síntesis del benzotioato de <i>S</i> -(2,5-dimetil-3-furilo) (6).	152
A) Preparación del 2,5-dimetil-3-furanotiol (4).	152
B) Preparación del benzotioato de <i>S</i> -(2,5-dimetil-3-furilo) (6).	154
5.2.1.3. Ensayos de síntesis del fenil-(2,4,5-trimetil-3-furil)sulfano.	155
A) Vía sulfenilación-metilación de la 3-hexen-2,5-diona.	155
B) Vía metilación-sulfenilación de la 3-hexen-2,5-diona.	157
5.2.1.4. Ensayo de síntesis del etanotioato de <i>S</i> -(2,4,5-trimetil-3-furilo).	158
5.2.2. A PARTIR DEL BUTENODIAL.	159
5.2.2.1. Ensayos de síntesis del etanotioato de <i>S</i> -3-furilo (9).	159
A) Ensayos de aislamiento del butenodial (7) a partir del 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano.	159
# Hidrólisis en medio ácido acético - agua.	159
# Hidrólisis en medio ácido sulfúrico - $\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ - $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .	160
B) Ensayos de hidrólisis ácida del 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano y tioacetilación, en una única etapa.	161
C) Ensayo de apertura en medio neutro del 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano, seguido de tioacetilación, en un único paso.	162
D) Ensayo de deshidratación del etanotioato de <i>S</i> -(2,5-dihidro-2-hidroxi-4-furilo) (8).	163
<b>5.3. SÍNTESIS DE FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS VÍA METALACIÓN-SULFENILACIÓN DE FURANOS 2(5)-NO SUSTITUIDOS.</b>	164
5.3.1. A PARTIR DE FURANO O 2-METILFURANO.	164
5.3.1.1. Síntesis del 2-feniltiofurano (10).	165
5.3.1.2. Síntesis del 2-metiltiofurano (12).	166
5.3.1.3. Síntesis del 2-feniltio-5-metilfurano (13).	167
5.3.1.4. Síntesis del 2-metil-5-metiltiofurano (14).	168
5.3.1.5. Ensayo de síntesis de 2-furanotiol (16).	169
5.3.1.6. Ensayos de síntesis del 2,2'-difurildisulfano.	170
A) Vía oxidación "in situ" del 2-furanotiol con hexacianoferrato potásico.	170
B) Vía reacción con cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo.	173

	Pág.
5.3.2. A PARTIR DEL 3-BROMOFURANO.	174
5.3.2.1. Síntesis del 2-feniltio-4-metilfurano (18) y 2-feniltio-3-metilfurano (19) vía 3-metilfurano.	175
5.3.2.2. Síntesis del 4-bromo-2-feniltiofurano (22).	176
A) Preparación del ácido 3-bromo-2-furanocarboxílico (20).	176
B) Metalación - sulfenilación de 20.	178
C) Descarboxilación del ácido 3-bromo-5-feniltio-2-furanocarboxílico (21).	179
5.3.2.3. Síntesis del 3-bromo-2-metiltiofurano (23).	180
5.3.3. A PARTIR DE 3,4-DIBROMOFURANO (24).	181
5.3.3.1. Síntesis del 3,4-dibromo-2-metiltiofurano (25).	181
A) Preparación del 3,4-dibromofurano (24).	181
B) Metalación - sulfenilación de 24.	182
5.3.3.2. Síntesis del 3-bromo-4-metil-2-metilfurano (28).	184
A) Preparación del 3-bromo-4-metilfurano (27).	184
B) Metalación - sulfenilación de 27.	185
<b>5.4. SÍNTESIS DE FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS VÍA INTERCAMBIO HALÓGENO / METAL - SULFENILACIÓN DE 3(4)-BOMOFURANOS.</b>	187
5.4.1. A PARTIR DE 3-BROMOFURANO.	187
5.4.1.1. Síntesis del 3-furanotiol (29).	188
5.4.1.2. Ensayo de síntesis del 3,3'-difurildisulfano.	189
5.4.1.3. Síntesis del 3-feniltiofurano (30).	190
5.4.1.4. Síntesis de 3-metiltiofurano (31).	191
5.4.1.5. Síntesis del benzotioato de S-(3-furilo) (32).	192
5.4.1.6. Síntesis del etanotioato de S-(3-furilo) (9).	193
5.4.2. A PARTIR DEL 3-BROMO-2-METILFURANO (33).	195
5.4.2.1. Preparación del 3-bromo-2-metilfurano (33).	195
5.4.2.2. Síntesis del 3-feniltio-2-metilfurano (34).	196
5.4.3. A PARTIR DEL 3,4-DIBROMOFURANO (24).	198
Síntesis del 3-bromo-4-metiltiofurano (35).	198

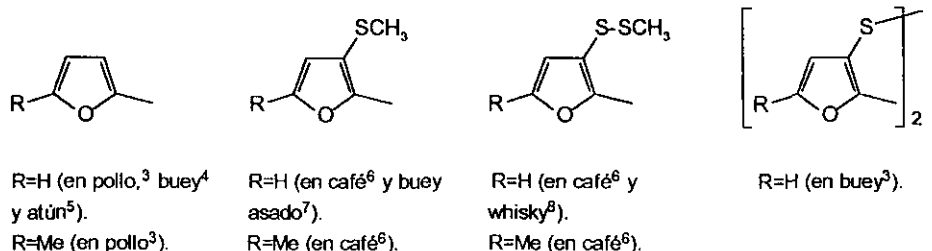
	Pág.
5.4.4. A PARTIR DE 3,4-DIBROMO-2,5-DIMETILFURANO.	200
5.4.4.1. Síntesis del 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano (40).	200
A) A partir de la 3-hexen-2,5-diona.	200
# Síntesis de la 3,4-dibromo-2,5-hexanodiona (37).	200
# Ensayo de ciclación de 37.	201
B) A partir del 3-hexin-2,5-diol.	202
# Síntesis del E-3,4-dibromo-3-hexen-2,5-diol (38).	202
# Ensayo de ciclación de 38 en presencia de Cr (VI).	204
# Ensayo de ciclación de 38 en presencia de hipoclorito sódico.	205
C) A partir del 3,4-dibromofurano (24).	206
5.4.4.2. Síntesis del 3-bromo-4-feniltio-2,5-dimetilfurano (42).	207
5.5. SÍNTESIS DE FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS A PARTIR DE OTROS FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS.	209
5.5.1. A PARTIR DE BROMOFURANOS POR INTERCAMBIO BROMO - METAL SEGUIDO DE ALQUILACIÓN (PROTONACIÓN).	209
5.5.1.1. Síntesis del 3-bromo-2-metiltiofurano (23).	209
5.5.1.2. Síntesis del 3-metiltiofurano (31).	210
5.5.1.3. Síntesis de 3-metil-4-metiltiofurano (44).	211
5.5.1.4. Síntesis del 3-etil-4-metiltiofurano (45).	212
5.5.1.5. Síntesis del 2-feniltio-4-metilfurano (18).	213
5.5.1.6. Síntesis del 2-metiltiofurano (12).	214
5.5.1.7. Síntesis del 3-metil-2-metiltiofurano (48).	215
5.5.1.8. Ensayo de síntesis del 3-etil-2-metiltiofurano: síntesis del 2-etil-5-metiltiofurano (49).	216
5.5.1.9. Síntesis del 4-metil-2-metiltiofurano (50).	217
5.5.1.10. Síntesis del 3,4-dimetil-2-metiltiofurano (51).	218
5.5.1.11. Ensayo de síntesis del 3-etil-4-metil-2-metiltiofurano.	220
5.5.2. METALACIONES ORTO-DIRIGIDAS.	221
5.5.2.1. Síntesis del 3-feniltio-2-metilfurano (34).	221
5.5.2.2. Síntesis del 2-metil-3-metiltiofurano (52).	222
5.5.2.3. Síntesis del 2-etil-3-metiltiofurano (46).	224
5.5.2.4. Síntesis del 2,4-dimetil-3-metiltiofurano (53).	225
5.5.2.5. Síntesis del 2-etil-4-metil-3-metiltiofurano (54).	226

	Pág.
5.5.3. OTRAS METALACIONES.	228
5.5.3.1. Síntesis del 3-feniltio-2,5-dimetilfurano (55).	228
5.5.3.2. Síntesis de 2,5-dimetil-3-metiltiofurano (57).	229
<b>5.6. PREPARACIÓN DE OTROS INTERMEDIOS PARA LA SÍNTESIS DE FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS.</b>	231
5.6.1. SÍNTESIS DEL 3-BROMOFURANO.	231
5.6.2. SÍNTESIS DEL 3-BROMO-4-ETILFURANO (59).	232
5.6.3. SÍNTESIS DEL 3,4-DIBROMO-2-METILFURANO (41).	233
5.6.4. SÍNTESIS DEL 3,4-DIBROMO-2,5-DIMETILFURANO (40).	234
5.6.5. SÍNTESIS DEL 3-BROMO-2,4,5-TRIMETILFURANO (61).	235
<b>CONCLUSIONES.</b>	237
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</b>	242

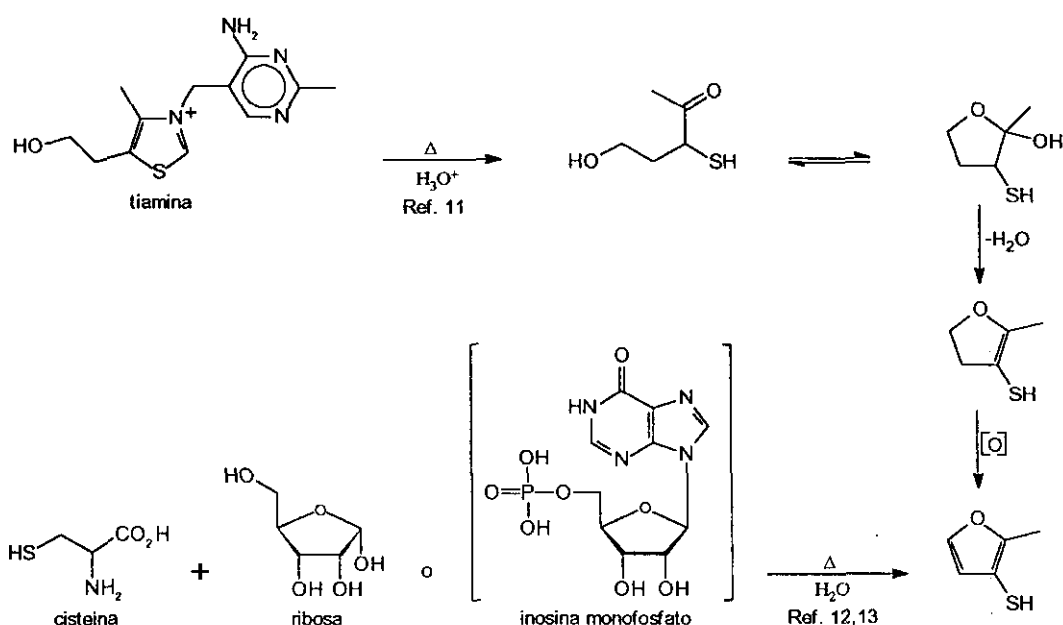


## INTRODUCCIÓN

Un buen número de derivados furánicos 3-tiosustituídos que incluyen los tioles, tioéteres y disulfanos referidos a continuación, han sido identificados en alimentos y en procesos de termólisis de mezclas sintéticas preparadas a partir de distintos compuestos modelo.<sup>1-9</sup>



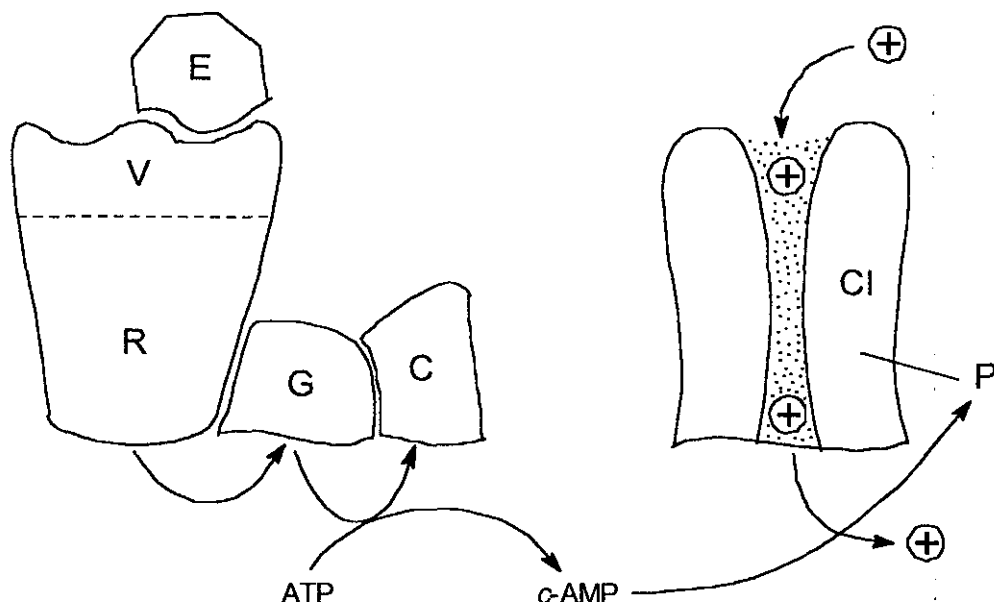
Algunos de estos compuestos juegan un papel activo en el aroma, fragancia y sabor de muchos productos naturales. Su aroma y olor pertenecen al tipo denominado "tiamina" (vitamina B<sub>1</sub>). Evers<sup>10</sup> aisló en 1969 el bis(2-metil-3-furil)disulfano, cuya importancia como uno de los productos más activos responsables del olor de la carne fue establecida en 1984, cuando se determinó su concentración umbral de detección. Van der Linde *et al.* han postulado la formación del 2-metil-3-furanotiol en la preparación de alimentos, por degradación de la tiamina.<sup>11</sup> Alternativamente se ha demostrado que este compuesto se forma en cantidades de trazas *vía* una reacción de Maillard por calefacción de cisteína y azúcares o sus nucleótidos, tales como ribosa<sup>12</sup> o inosina 5'-monofosfato, respectivamente.<sup>13</sup>



Los derivados furánicos 2-sustituídos han sido también sintetizados en relación con el estudio comparativo de su actividad biológica y la de los derivados 3-sustituídos. Su síntesis es más sencilla que la de éstos y su actividad biológica como analgésicos,<sup>14</sup> antihistamínicos,<sup>15</sup> y antisépticos<sup>16, 17</sup> es mucho más baja. Las diferencias en la química de los furanos 2- y 3-sustituídos ha sido revisada por Sappenfield<sup>18</sup> y Sargent.<sup>19</sup> Otros autores<sup>20</sup> también han referido esas diferencias que se extienden a las propiedades sensoriales bien diferentes de los derivados 2- y 3-sustituídos.<sup>21</sup>

Las sensaciones de olor y sabor resultan de la interacción directa de ciertos compuestos químicos con la periferia de los sistemas receptores. Los compuestos con algún tipo de sabor estimulan, en disolución acuosa, las células sensoriales existentes en la lengua. Los productos con olor son compuestos volátiles que se transportan en el aire inhalado hasta el epitelio de las células olfativas situadas en la parte alta de la nariz. Los compuestos que tienen sabor presentan una amplia variedad de rasgos estructurales y su propiedad no está condicionada por la magnitud molecular o la polaridad, sin embargo, los compuestos que huelen presentan una pequeña magnitud molecular y son hidrofóbicos. Otras diferencias importantes entre uno y otro tipo de compuestos reside en su comportamiento sensorial. El sabor está compuesto por cuatro sensaciones: dulce, agrio, salado y amargo, que son percibidas sólo en concentraciones relativamente altas del material activo. Sin embargo, el sentido del olfato es capaz de distinguir cantidades muy pequeñas de compuestos activos. Sabor y olor se denominan "sentidos químicos" debido a la interacción que tiene lugar entre el estímulo y la molécula receptora.

El mecanismo de la reacción bioquímica que se traduce en olor para un estímulo dado tiene varias etapas.<sup>22</sup> En primer lugar, el estímulo -Esquema 1- condiciona la modificación topológica de unas glicoproteínas (v) que son los receptores biológicos (R) de estas sustancias olfativas. La parte activa de estos receptores que tienen muchos puntos activos, interacciona no covalentemente con el estímulo. Esta interacción reversible, constituida por fuerzas no enlazantes de van der Waals, coulombicas (dipolos inducidos), puentes de hidrógeno, etc., condiciona un cambio alostérico en la estructura cuaternaria de la proteína receptora. Este cambio posibilita la interacción guanina trifosfato con otra proteína G que actúa así como primer mensajero (G), iniciándose una cascada de reacciones enzimáticas. La adenosina-3',5'-monofosfato cíclica (c-AMP), activada por adenilato ciclasa, es el segundo mensajero (C) que abre el canal iónico (CI) a través de una proteína quinasa (P), por fosforilación de ésta.



- Esquema 1-

El potencial estático de la membrana es así interrumpido por una despolarización parcial conectada a un rápido intercambio iónico. Durante el tiempo que dura la cascada de reacciones enzimáticas, se abren miles de canales iónicos, lo que explica el valor tan bajo de la concentración límite o nivel umbral de detección que tienen las sustancias odorantes.

El interés que tiene la evaluación de la actividad sensorial (gusto-sabor, olfato-olor) de determinadas sustancias, asociada a la estructura y topología de las mismas, ha guiado el desarrollo de muchos compuestos que no siempre han respondido a la potencialidad esperada. Así, seleccionando el diseño sintético en función de rasgos estructurales que existen en compuestos modelo, puede indicarse que solo aproximadamente el 3% de los compuestos sintetizados en un año suelen ser activos.

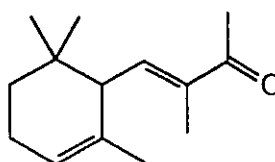
En los últimos años se han descrito métodos CAP (Computer Aided Procedures) para identificar la actividad biológica de compuestos activos para la industria farmacéutica, la de cosméticos y perfumería y la de alimentos. Algunos de estos métodos deben ser referidos en esta introducción para enmarcar los objetivos de la Memoria que no son otros que establecer las bases moleculares de la actividad sensorial (olor y sabor) de una familia de derivados furánicos 2- y 3-monotiosustituídos, utilizando parámetros electrónicos y topológicos de las moléculas, obtenidos por computación.

Los métodos QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationships*) correlacionan constantes de los sustituyentes con la actividad biológica de un sustrato. En general, son constantes que parametrizan el volumen o el tamaño de los sustituyentes. En 1964, Hansch y Fujita<sup>23</sup> demostraron que un determinado parámetro del sustituyente permite evaluar el carácter lipo-hidrofóbico de una molécula biológicamente activa. Estos parámetros pueden usarse en combinaciones lineales con otros, como las constantes de Hammett y de Taft que describen la energía libre de un compuesto activo y los efectos electrónicos de los sustituyentes de restos aromáticos unidos al centro activo, respectivamente. La hidrofobicidad de una molécula se calcula como el logaritmo de su coeficiente de reparto (Log P) entre *n*-octanol y agua. Log P es la medida del reparto o distribución de un compuesto odorante entre su disolvente y la atmósfera. Este parámetro también indica la capacidad de un compuesto activo para penetrar las membranas de la mucosa nasal (modelo real) y puede entonces correlacionarse con la intensidad del olor o "threshold" (valor de la concentración mínima detectada). También han sido muy utilizados los análisis de regresión lineal y multilineal de la actividad, en función de descriptores químico-físicos.<sup>24</sup> El índice de conectividad  $\chi$  (factor chi), que sirve para describir cuantitativamente la topología de un determinado compuesto, y puede ser calculado por métodos estadísticos, también ha sido utilizado para evaluar correlativamente la actividad.

Son muy prometedores los métodos estadísticos basados en la identificación de las partes activas de las moléculas mediante técnicas CAP para calcular relaciones Estructura-Actividad (SAR).<sup>25</sup> La validez de este análisis, basado en el reconocimiento del perfil estructural clave, depende del número y calidad de los descriptores seleccionados (ADAPT: *Automated Data Analysis Using Pattern Recognition Techniques*).

La modelización molecular asistida por ordenador permite obtener las propiedades moleculares de un compuesto activo en tres dimensiones. Los parámetros más importantes son el análisis conformacional y los volúmenes de van der Waals. La energía mínima de una conformación puede obtenerse por aplicación del campo de fuerzas MM2 de Allinger. El volumen y la superficie de una molécula pueden calcularse a partir de sus radios de van der Waals y pueden desarrollarse gráficamente como modelos estéreos. Hoy día, existe un buen número de programas comerciales como PC-MODEL, MACROMODEL, SYBYL, CHEM-X, HYPERCHEM, etc., que pueden usarse como herramientas para la computación.

La superposición de compuestos modificados estructuralmente con moléculas activas es un método que no sólo permite la identificación de las partes



8-metil- $\alpha$ -ionona

clorhidrato de tiamina y se encuentra en el hidrolizado de proteínas vegetales<sup>30</sup> junto con el tiol **II**<sup>31</sup> es uno de los odorantes más potentes que se conocen. Ambos compuestos son dos o tres órdenes de magnitud más potentes que el *terc*-amiltiol (0.007 ppb)<sup>32</sup> y que el furfuriltiol (0.005 ppb)<sup>6</sup>. El compuesto **II** fue aislado en 1926 del aroma de café por H. Standinger y T. Reichstein.<sup>33</sup> A concentraciones de 0.01-0.05 ppb su olor tiene reminiscencias del aroma del café recientemente preparado. La sustitución del grupo furilo en **I**, por un grupo metilo incrementa su límite de detección en tres órdenes de magnitud. Este valor, para el 2-metil-3-metiltiofurano, es de 0.01 ppb.<sup>6</sup> La primera determinación cuantitativa de la intensidad del olor fue hecha por Emil Fischer y Franz Penzoldt sobre el etiltiol ( $1.5 \cdot 10^{-4}$  ppb);<sup>34</sup> el receptáculo fue el auditorio del Dpto. de Química de la Universidad de Würzburg. El valor correspondiente en agua es alrededor de 1 ppb.

Tabla 1. Odorantes más potentes que se conocen, nota de olor y origen y su límite de detección en agua (Tw) en  $\mu\text{g/L}$  de agua (ppb).

Constituyente del aroma	Nota de olor y origen	Tw (ppb)	Ref.
bis(2-metil-3-furil)disulfano ( <b>I</b> )	tiamina	$2 \cdot 10^{-6}$	30
(+)-(R)-1- <i>p</i> -menten-8-tiol ( <b>II</b> )	zumo de pomelo	$2 \cdot 10^{-5}$	31
2,4,6-tricloroanisol ( <b>III</b> )	corcho	$3 \cdot 10^{-6}$	35
(5Z)-octa-1,5-dien-3-ona ( <b>IV</b> )	mantequilla	0.001	36
2-metoxi-3-isobutylpirazina ( <b>V</b> )	pimienta	0.002	37
2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona ( <b>VI</b> ) (Furaneol)	fresas	0.04	38

En la última década, la síntesis y modificación estructural de furanos en relación con su actividad sensorial para la industria alimentaria y el desarrollo de técnicas cromatográficas y de EM-CG que permiten la detección de componentes activos de aromas y sabores en concentraciones de trazas, ha crecido exponencialmente. El valor añadido de estos componentes es muy grande por los bajos niveles de detección que tienen, lo cual permite su utilización en concentraciones bajísimas. Este hecho también resta limitaciones a la selección de los procedimientos de síntesis, por caros y/o sofisticados que pudieran resultar. Quizás el diseño sintético de estos compuestos sólo debe quedar limitado a la selección de pocos pero versátiles intermedios, pensando en su producción en pequeña escala y al objeto de poner a punto métodos estandarizados de purificación, de valoración y de identificación estructural que

permitan una rápida evaluación de los resultados.

Por otra parte, un interés primario en esta investigación es pasar a evaluar su potencial actividad y configurar una base de datos suficiente para dirigir la síntesis de otros análogos en el sentido deseado. Así, el estudio correlativo de la actividad, en función de diversos parámetros teóricos, es una parte muy importante de esta investigación para el desarrollo posterior de productos activos. Este estudio semiempírico se centra en esta Memoria en torno a furanos 2-*S*- y 3-*S*-sustituidos. Algunos de estos compuestos han sido descritos con anterioridad, sin embargo, se han elaborado en este trabajo para llevar a cabo su evaluación sensorial, junto con la de otros derivados no descritos, mediante protocolos definidos. Por otra parte, se han abierto estrategias de síntesis para los mismos, que cumplen con el principio de poder desarrollarse a partir de pocos y versátiles intermedios comunes. Al lado de esto, se ha configurado un importante banco de datos de RMN para análogos furánicos sustituidos, que se han preparado gracias al criterio de unificar las estrategias sintéticas a través de intermedios clave, por reacciones de sustitución convenientemente dirigidas. Todo ello cubre algunos de los aspectos objetivados en esta Memoria que se presenta en tres partes (Parte I: Objetivos y Plan de Trabajo; Parte II: Discusión de Resultados; Parte III: Experimental) y cuyo contenido se distribuye en los siguientes capítulos:

1. Objetivos específicos y Plan de Trabajo.
2. Síntesis de derivados furánicos 2- y 3- monotiosustituidos.
3. Estudios por RMN de derivados furánicos.
4. Relaciones estructura-actividad sensorial de derivados furánicos 2- y 3- monotiosustituidos.
5. Experimental: Materiales, Métodos y Procedimientos.

Finalmente, la Memoria se cierra con un apéndice de conclusiones y otro de referencias bibliográficas.



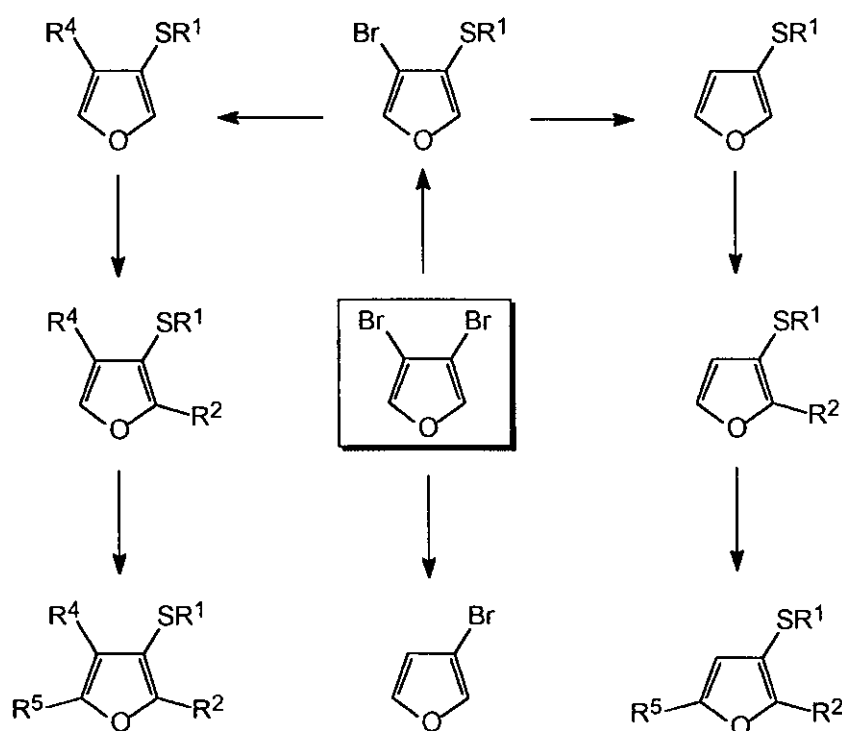
## **1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO.**

En este trabajo se pretende la modificación estructural de furanos 2-*S* y 3-*S*-sustituídos para proceder a un estudio correlativo entre su estructura y la potencial actividad como odorantes y/o saborizantes.

La selección de los métodos de síntesis se ha centrado en el criterio de utilizar intermedios versátiles y reacciones sintéticas selectivas que permitan la puesta a punto de protocolos de purificación y de asignación estructural de los productos, generales, rápidos y eficaces.

En este sentido se ha elegido el 3,4-dibromofurano, cuya síntesis ha sido referida, como intermedio clave para la derivación a productos 2-*S* y 3-*S*-sustituídos, con la posibilidad de introducir de manera regioselectiva otros sustituyentes de tipo alquilo en las posiciones libres del anillo.

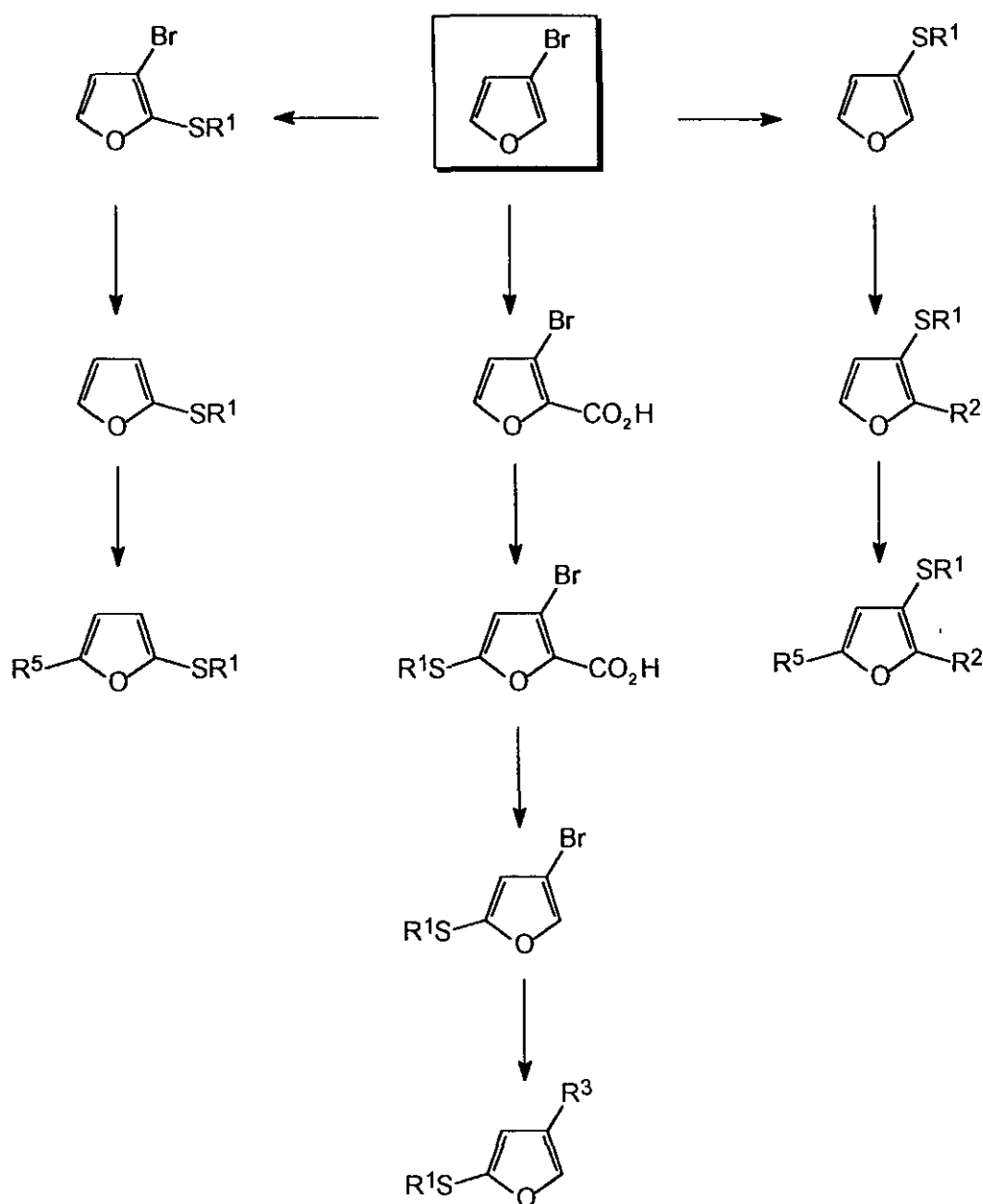
Así, distintas reacciones de monosustitución basadas en la metalación con *tert*-butillitio u otros organolíticos, serán objeto de ensayo para seleccionar las condiciones óptimas de reacción que permitan acceder a furanos 3-bromo-4-tiosustituídos. Estos intermedios deberán ser sucesivamente transformados en 3-alkil-4-tiofuranos por aplicación del protocolo anterior. La metalación con LDA/THF de las posiciones 2 ó 5 del furano, selectivamente activadas por la presencia en *orto* de un resto alquiltio, debe posibilitar el acceso a otros furanos 3-*S*-sustituídos: 2,3,4-trisustituídos y persustituídos (Esquema 2).



- Esquema 2-

Además, los intermedios furánicos 3-bromo-4-*S*-sustituídos, pueden ser selectivamente transformados en los derivados 3-*S*-alquilsustituídos que, en una secuencia de transformaciones análoga a la anteriormente descrita, permitan la obtención de furanos 2,3-disustituídos y 2,3,5-trisustituídos (Esquema 2).

Por otra parte, la posibilidad de conseguir la monodesbromación del precursor *vía* intercambio halógeno-metal y sucesiva hidrólisis del intermedio, 3-bromo-4-litiofurano (Esquema 2), permite enlazar con la síntesis de productos de monosustitución (2-*S* y 3-*S*-sustituídos) - Esquema 3-.



- Esquema 3 -

Estos derivados pueden ser progresivamente sustituidos en las posiciones 5- y 2-, respectivamente. Además, puede potenciarse la síntesis de 4-alkil-2-*S*-furanos *vía* carboxilación del 3-bromofurano, metalación sucesiva de la posición 5 libre y posterior sulfenilación del intermedio. La fácil descarboxilación de éste permite el aislamiento del 3-bromo-5-*S*-furano que es un precursor muy versátil para la derivación de furanos 2,4-di y 2,4,5-trisustituidos.

Específicamente, entre los objetivos mencionados se llevarán a efecto las fenil- y metil-sulfenilaciones, mientras que las reacciones de alquilación se centrarán en metilar en diferentes posiciones los intermedios 2-*S*- y 3-*S*-sustituidos, ya que estos derivados deberán ser más volátiles que otros derivados alquilados de mayor magnitud molecular, con la consiguiente disminución de su concentración umbral de detección.

Esta metodología sintética permitirá disponer de un gran número de furanos sustituidos y de los parámetros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN correspondientes, por lo que se podrán estimar con suficiente fiabilidad contribuciones de grupo para diversos sustituyentes en las posiciones 2 y 3 del anillo de furano. Asimismo, se pretenderá un estudio de las correlaciones entre las contribuciones de grupo calculadas y la dependencia de éstas con los efectos inductivo y/o conjugativo de los sustituyentes.

Por otra parte, se llevará a cabo una minimización de la energía y una optimización de la geometría de los furanos obtenidos mediante el método semiempírico MNDO, para estudiar algunas correlaciones entre los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento y los parámetros estructurales establecidos por MNDO.

Además, la modificación estructural de furanos 2-*S* y 3-*S*-sustituidos hará posible un análisis correlativo de su actividad/no actividad sensorial mediante estudios de tipo SAR (*Structure-Activity Relationship*) que darán información acerca de los fragmentos moleculares que tipifican la actividad de estos compuestos como odorantes y saborizantes.

Por otra parte, se pretenderá un análisis topoelectrónico de la actividad/no actividad para tratar de definir los límites de variación de distintos parámetros estereoelectrónicos relacionados con la determinación de la actividad. La definición de estas *ventanas* en las que queda definido el dominio topoelectrónico de la actividad sensorial, puede resultar de indudable interés para el diseño de nuevos compuestos potencialmente activos.

El plan de trabajo en relación con los objetivos mencionados supone el desarrollo de las siguientes etapas fundamentales:

1. Síntesis de derivados furánicos 2-*S* y 3-*S*-sustituidos.
2. Elucidación estructural completa por  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los productos obtenidos.
3. Cálculo de las contribuciones de grupo para diversos sustituyentes en posición 2 y 3 del anillo de furano y análisis correlativo de los mismos con los efectos electrónicos de los sustituyentes.
4. Estudios por MNDO de los furanos obtenidos y análisis correlativo entre los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento con diversos parámetros estructurales calculados por MNDO.
5. Evaluación de la actividad odorante y saborizante de derivados furánicos 2-*S* y 3-*S*-sustituidos.
6. Análisis correlativo de la estructura-actividad (SAR).
7. Análisis multivariante de la actividad.

## **2. SÍNTESIS DE DERIVADOS FURÁNICOS 2- Y 3-MONOTIOSUSTITUIDOS.**

## 2.1. ANTECEDENTES.

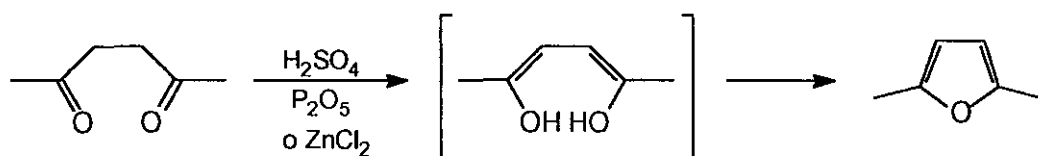
Existen cuatro estrategias generales de creación del esqueleto furánico que interesa revisar para ver la aplicabilidad de las mismas a los compuestos que se describen en esta Memoria.<sup>39</sup>

- 1.- Métodos de ciclación de intermedios de cadena abierta funcionalizados.
- 2.- Síntesis a partir de butenolidas.
- 3.- Síntesis a partir de otros furanos.
- 4.- Síntesis a partir de otros heterociclos.

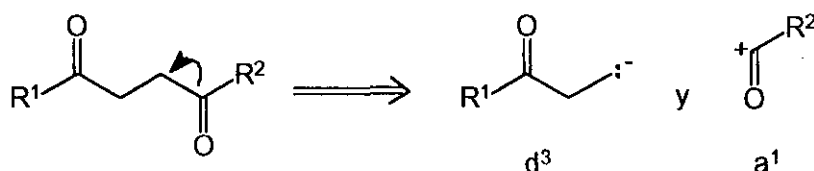
### 2.1.1. Métodos de ciclación de intermedios de cadena abierta funcionalizados.

#### 2.1.1.1. A PARTIR DE COMPUESTOS 1,4-DIOXIGENADOS.

La ciclación en medio ácido de 1,4-dicetonas (síntesis de Paal-Knorr) es un método excelente de preparación de furanos 2,5-disustituídos.<sup>40</sup>

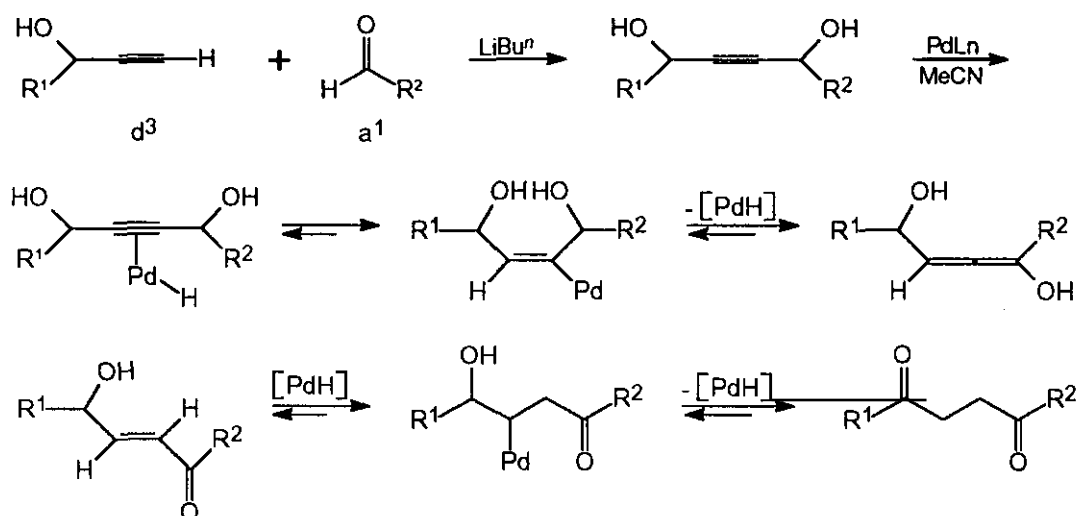


Algunos de estos precursores se han obtenido por reacciones de acoplamiento entre los equivalentes sintéticos del sinton  $\text{a}^1$  y del sinton  $\text{d}^3$ , según se indica en el análisis retrosintético correspondiente:



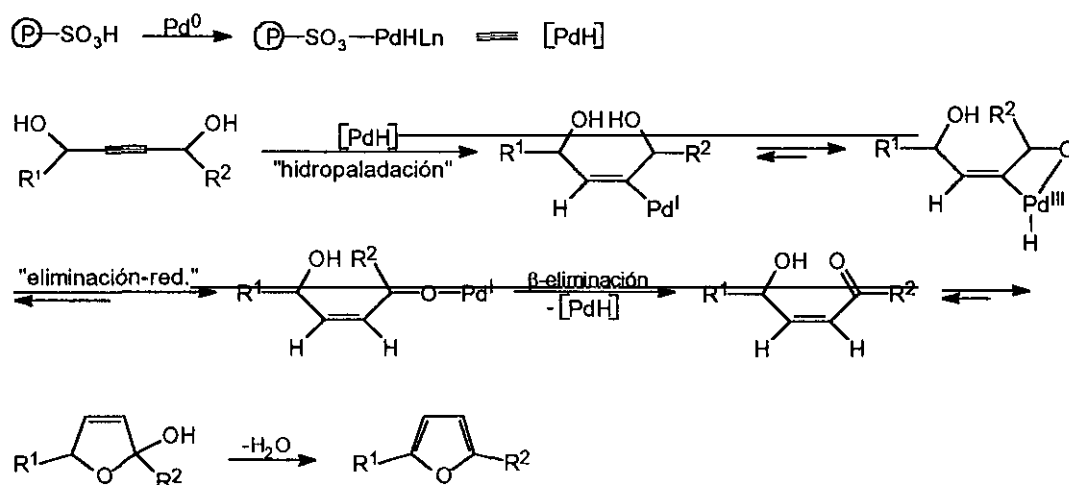
Así, por ejemplo, X. Lu *et al.*<sup>41</sup> han llevado a cabo la síntesis de 1,4-dicetonas utilizando alcoholes 1-alkilpropargílicos y aldehídos según el esquema que se formula a continuación. Una vez obtenidos los 1,4-dialquil-2-butin-1,4-dioles intermedios, se promueve su isomerización a cumulenos y,

finalmente, a 1,4-dicetonas por la acción de especies catalíticas de [Pd-H] o [Ir-H]:



El mejor catalizador fue el  $\text{Pd}_2(\text{dibencilidenacetona})\cdot\text{HCCl}_3$ , utilizando acetonitrilo y tri-*n*-butilfosfina; para  $\text{R}^1=\text{Ph}$  y  $\text{R}^2=\text{CH}_3$  el rendimiento es del 98%.

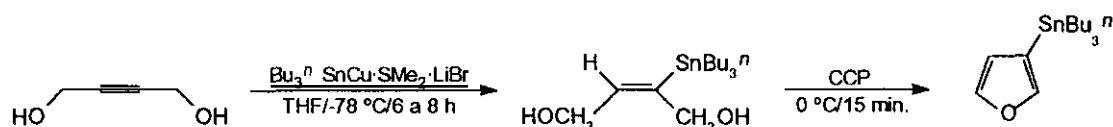
Posteriormente, estos autores han introducido resinas de Nafion para anclar el catalizador en la fase sólida y desarrollar esta metodología según se indica en el siguiente esquema:<sup>42</sup>



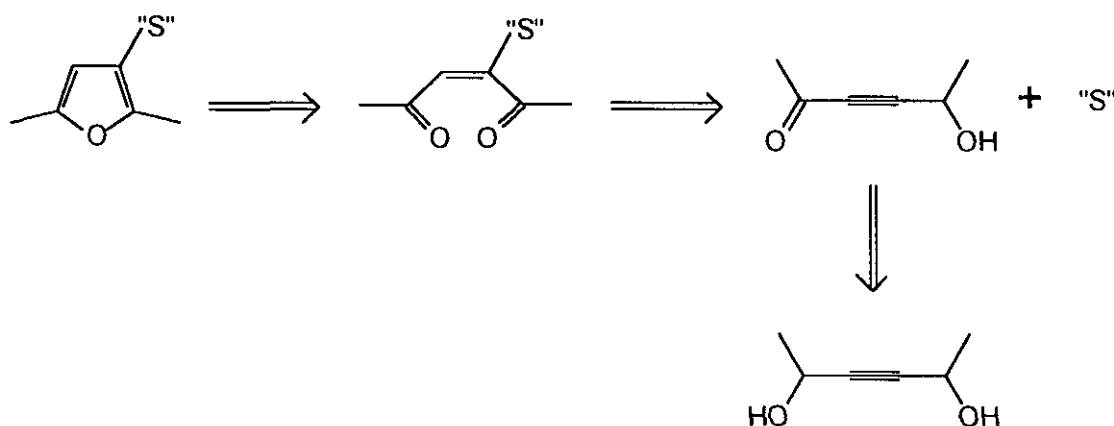
La utilidad de los 2-butin-1,4-dioles para construir el anillo furánico ha sido puesta de manifiesto por Fleming *et al.*<sup>43</sup> El valor añadido de esta metodología radica en la funcionalización, mediante el reactivo de Pier, de la posición 3 del furano, lo que abre una vía quimoselectiva para sucesivas



alquilaciones y/o acilaciones:

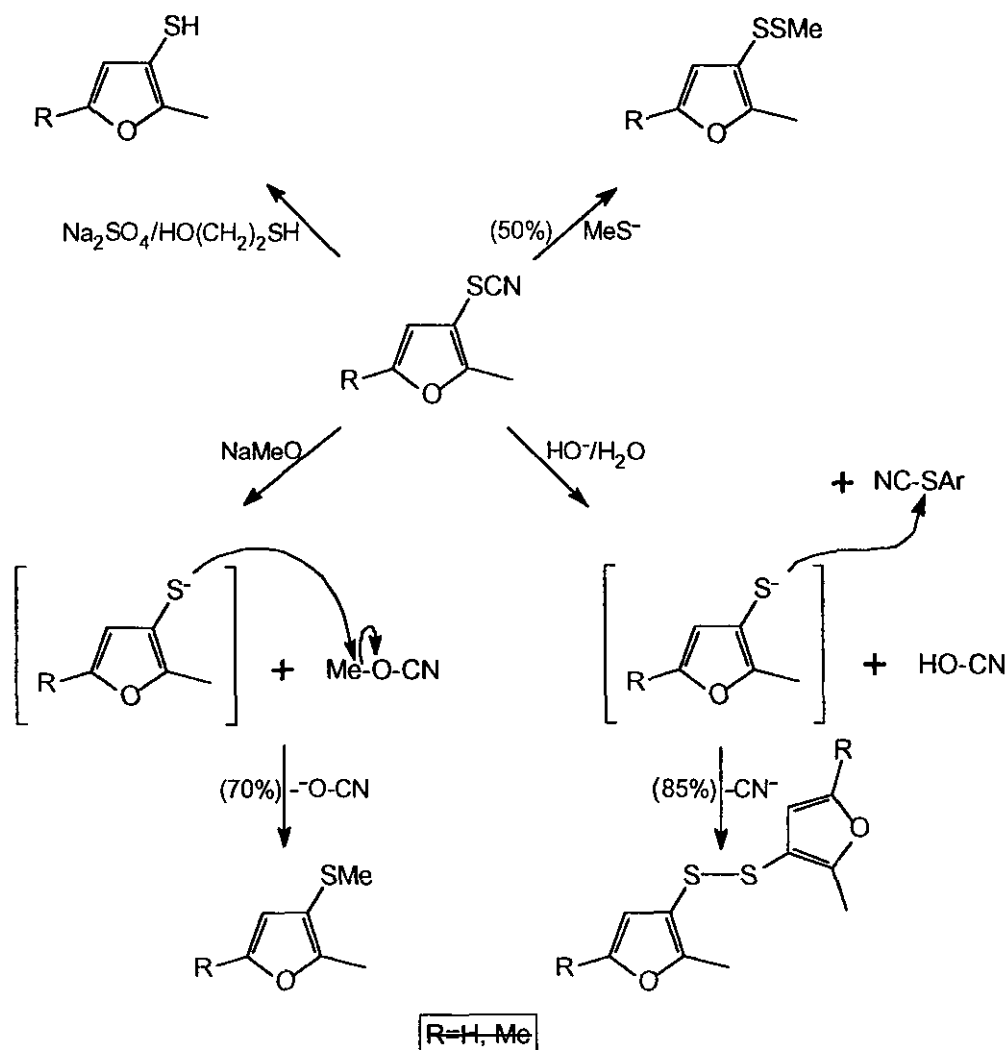


El interés de derivados furánicos 3-tiosustituídos como aromatizantes del tipo tiamina (vitamina B1) ha promovido el desarrollo de métodos versátiles de obtención de los mismos por introducción de la función de "S" en el compuesto difuncionalizado antes de llevar a cabo la ciclación a furano, según la estrategia que han desarrollado Huber *et al.*:<sup>44</sup>



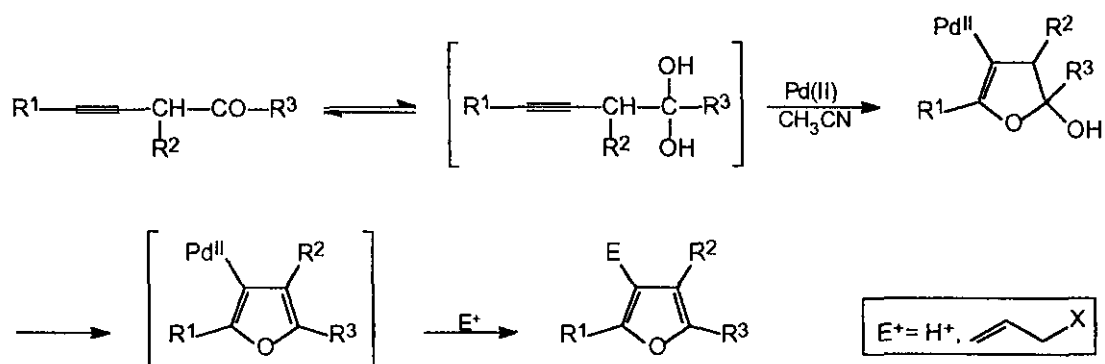
De acuerdo con esta estrategia, el 3-hexin-2,4-diol fue oxidado a la correspondiente hidroxiketona usando un procedimiento conocido.<sup>45</sup> La adición subsiguiente de un alcanotiol (R=Me, Bu) en trietilamina condujo a una mezcla de *E/Z*-hidroximercaptoenonas. Por acidulación, el isómero *E* condujo, después de ciclarse y deshidratarse, a un tioéter. En las condiciones de reacción, la interconversión *E*  $\rightleftharpoons$  *Z* es rápida y los rendimientos globales en productos aislados oscilan entre el 40% y el 80%.

Estas hidroxiketonas intermedias pueden también experimentar la adición de tipo Michael con ácido tiocianico o con tiosulfato para derivar distintos productos de transfuncionalización sucesiva de la función inicial:



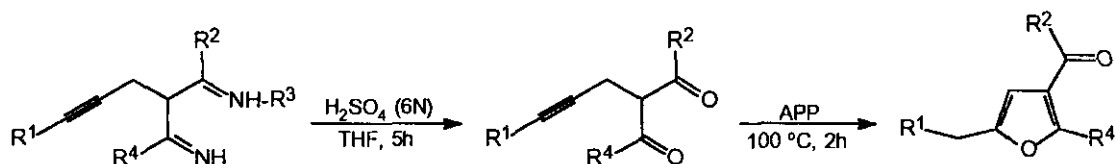
### 2.1.1.2. A PARTIR DE CETONAS $\beta,\gamma$ -ACETILÉNICAS.

Fukuda *et al.*<sup>46</sup> han descrito la síntesis de furanos persustituídos por ciclación inducida por Pd(II) de  $\beta,\gamma$ -inonas:



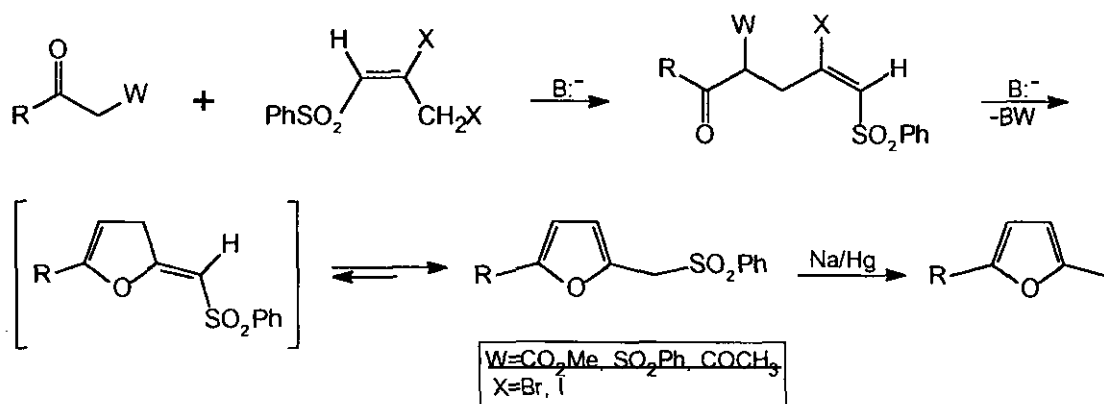
Las inonas pueden ser obtenidas, con excelentes rendimientos, a partir de 1-alquinnillitios y oxiranos, seguido de oxidación de los alcoholes propargílicos así obtenidos.

Por otra parte, Barluenga *et al.*<sup>47</sup> han extendido la utilidad sintética de 1-azadienos a la obtención de 3-acilfuranos, por medio de la ciclación inducida en medio ácido de inonas intermedias, con muy buenos rendimientos.



### 2.1.1.3. A PARTIR DE ENONAS $\gamma,\delta$ -INSATURADAS.

Recientemente Padwa *et al.*<sup>48</sup> han descrito un método de síntesis de furanos a partir de intermedios del tipo  $\gamma,\delta$ -enonas en las que la insaturación forma parte de un resto de 2-halovinilsulfona. Este fragmento estructural se convierte así en un buen aceptor de tipo Michael para el ataque nucleofílico del extremo enolizable. El diseño, que se ejemplifica en el siguiente esquema, requiere la síntesis de 1-(fenilsulfonil)-2,3-dihalo-1-propeno (DBP y DIP):



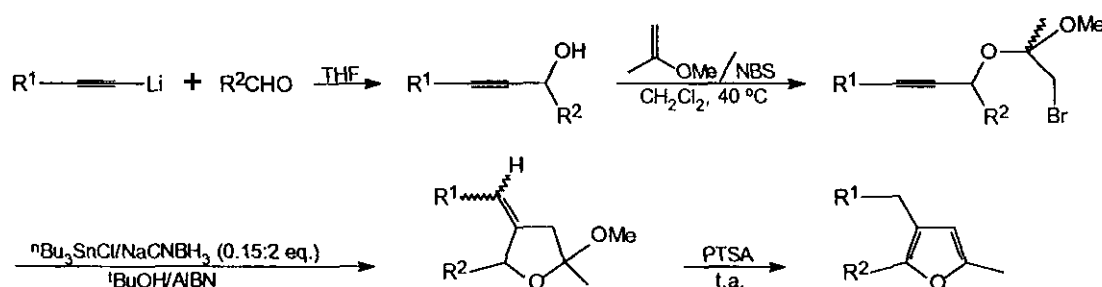
La base utilizada es metóxido sódico y la reacción se lleva a cabo en MeOH. También se ha conseguido la formación de la enona  $\beta,\gamma$ -insaturada a partir de sililenoléteres de diferentes cetonas con DIP en presencia de tetrafluorborato de plata, induciendo posteriormente su ciclación en trietilamina/THF a 25°C.

Recientemente, Tiecco *et al.*<sup>49</sup> han descrito la ciclación de enonas  $\beta,\gamma$ -insaturadas inducida por selenenilación del doble enlace en una estrategia

referible a la descrita anteriormente.

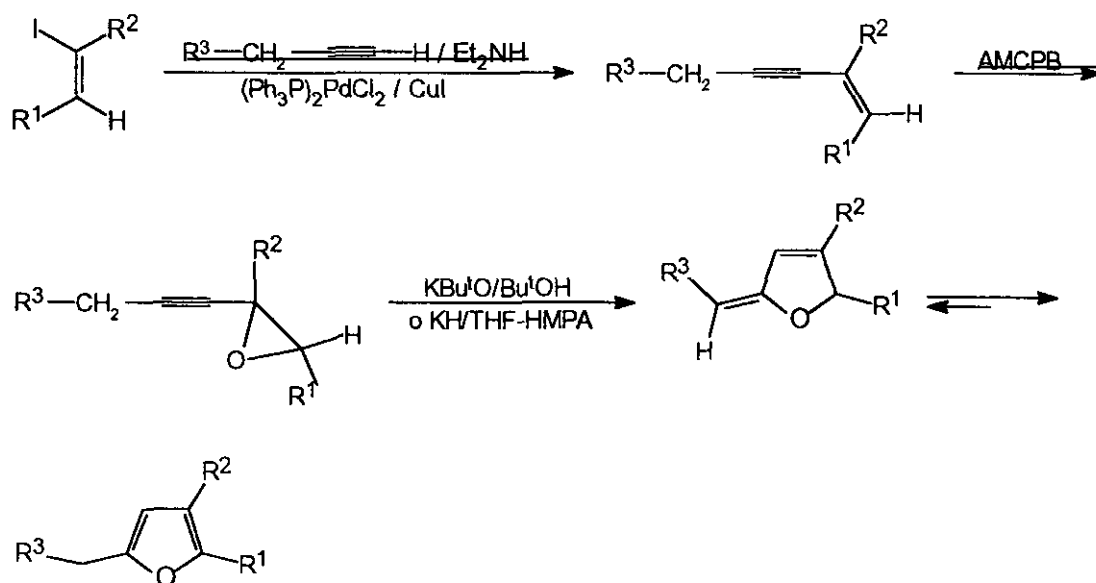
#### 2.1.1.4. A PARTIR DE O-PROPARGILACETALES DE $\alpha$ -BROMOCETONAS.

Sundarababu *et al.*<sup>50</sup> han obtenido furanos polisustituídos por ciclación inducida por AIBN de *O*-propargilacetales de  $\alpha$ -bromocetonas con rendimientos moderadamente buenos, según el esquema de síntesis que se desarrolla a continuación:



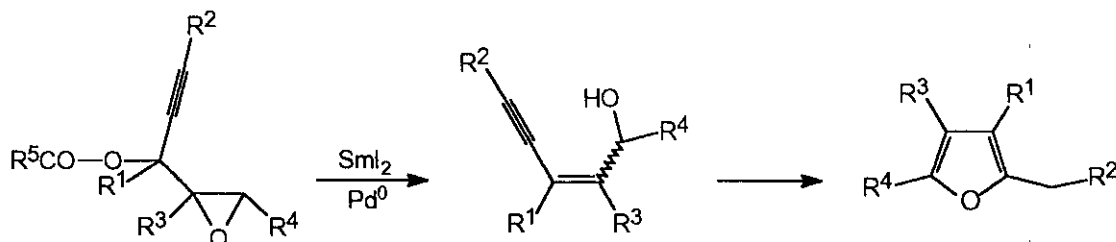
#### 2.1.1.5. POR CICLACIÓN DE ALQUINILOXIRANOS.

Los alquiniloxiranos son precursores muy útiles en la síntesis de furanos 2,3,5-trisustituídos como han puesto de manifiesto Marshall y DuBay.<sup>51</sup> Estos derivados pueden obtenerse por epoxidación de eninos que, a su vez, son accesibles por reacción de acoplamiento entre halogenuros de vinilo y 1-alcinos, según se indica en el siguiente esquema:



Los mejores rendimientos se obtienen con  $\text{K}^+\text{Bu}^t\text{O}^-\text{Bu}^t\text{OH}$ .

Por otra parte, la fisión reductora con yoduro de samario(II) de epoxipropargilésteres, seguida de ciclación inducida por  $\text{Pd}(0)$  de los eninos intermedios es otra metodología recientemente introducida que conduce a furanos persustituídos:<sup>52</sup>



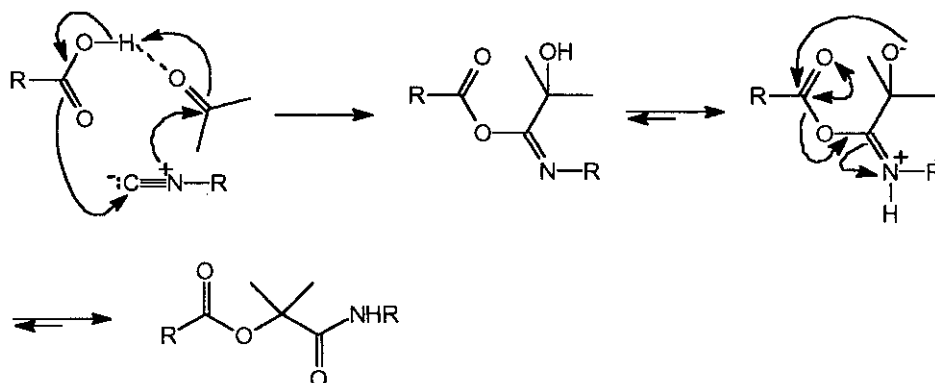
La ciclación de eninos catalizada por  $\text{Ru}(\text{II})$  ha sido descrita recientemente.<sup>53</sup>

#### 2.1.1.6. POR CICLACIÓN DE ACILCUMULENOS.

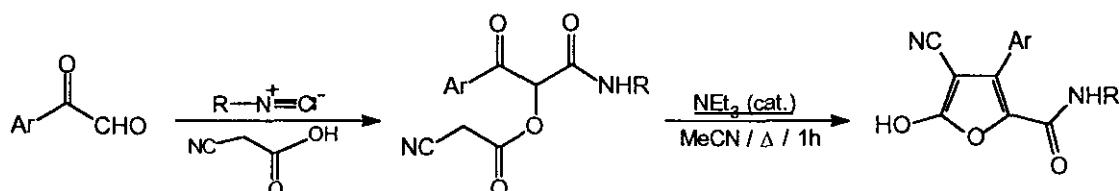
Marshall y Wang<sup>54</sup> han llevado a cabo la síntesis de ácidos 2,5-furancarboxílicos *vía* ciclación intraanular de macrociclos alénicos. La síntesis supone la oxidación de alcoholes propargílicos a acilcumulenos, utilizando el reactivo de Dess-Martin y ciclación posterior de estos intermedios mediante catálisis de  $\text{Ag}^+$  o complejos de  $\text{Rh}(\text{I})$ . El rendimiento con estos últimos es prácticamente cuantitativo.

#### 2.1.1.7. POR CICLACIÓN DE $\alpha$ -ACILOXICARBOXAMIDAS.

Estos intermedios se forman fácilmente en la denominada reacción de Passerini, a partir de un isonitrilo, un ácido carboxílico y una cetona o un aldehído.<sup>55</sup>



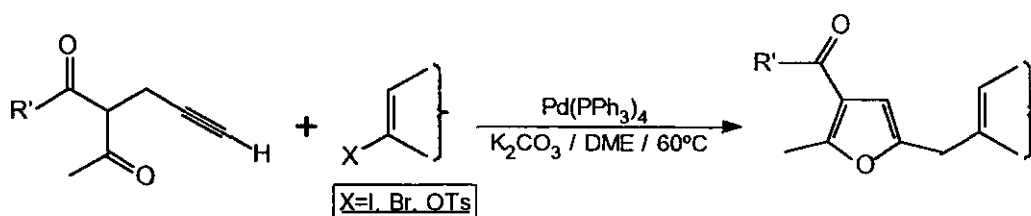
Si se añade a la mezcla una amina o amoníaco (reacción de Ugi), se obtiene una bisamida que por ciclación conduce a pirroles. La reacción de formación de  $\alpha$ -aciloxicarboxamidas se lleva a cabo en éter a 10 °C y durante 6 horas, con buenos rendimientos (>78%). La adición de cantidades catalíticas de trietilamina y calefacción durante 1 h en acetonitrilo da lugar a los derivados heterocíclicos.



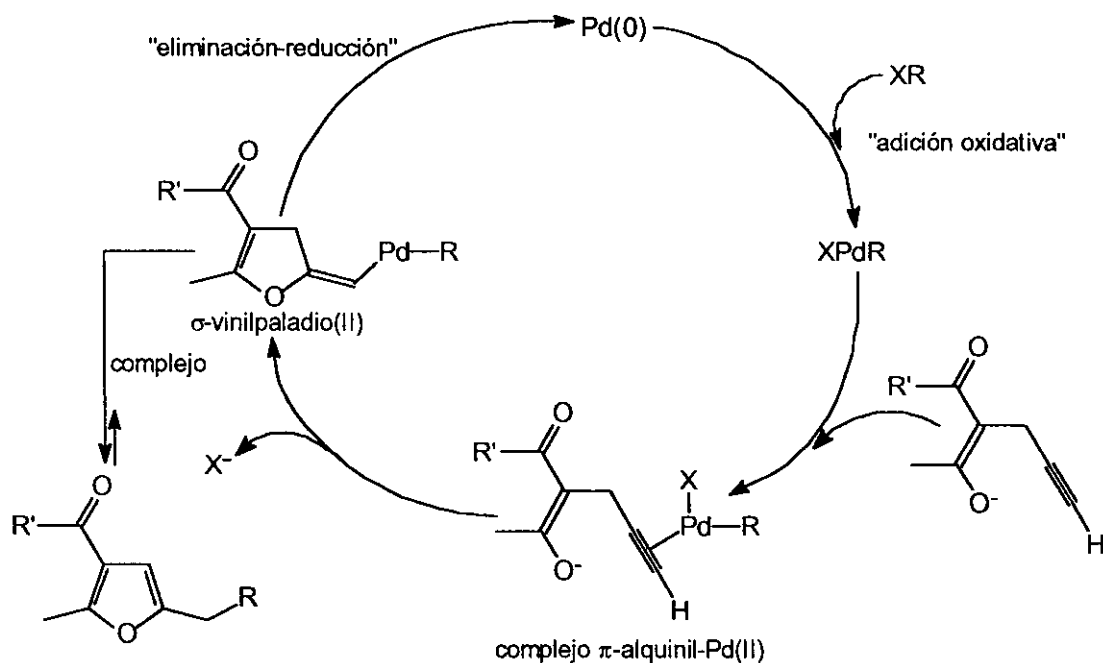
#### 2.1.1.8. POR REACCIONES DE ANELACIÓN INDUCIDAS POR Pd(0).

La síntesis de furanos altamente sustituidos presentes en diversos productos de origen natural ha sido posible por aplicación de distintos métodos de anelación inducida por complejos de Pd(0).

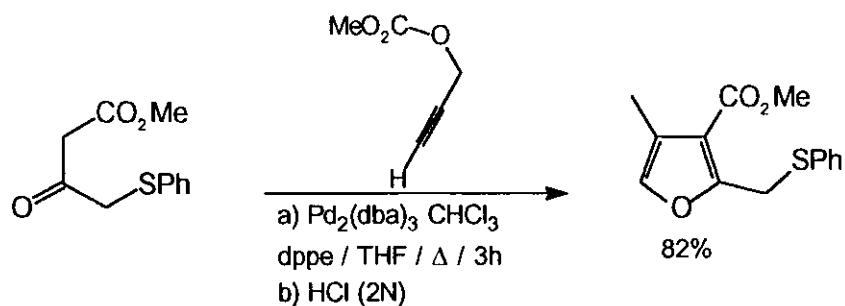
Así, Arcadi *et al.*<sup>56</sup> han desarrollado la síntesis de furanos 2,3,5-trisustituídos mediante el acoplamiento de  $\gamma,\delta$ -inonas con haluros de vinilo en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ :



Mecanísticamente, la formación de un  $\pi$ -complejo de paladio y la proximidad de un extremo nucleófilo permite la formación de un  $\sigma$ -complejo de vinilpaladio mediante una adición *trans*-regioselectiva del oxígeno al triple enlace. La eliminación reductora de Pd(0) cierra el ciclo catalítico que se representa en el siguiente esquema a través de sus etapas clave:



Otro método alternativo que ha sido utilizado recientemente por Greeves y Tororde<sup>57</sup> para la formación de furanos trisustituídos, es el introducido por Tsuji *et al.*<sup>58</sup> El método supone la anelación de  $\beta$ -oxoésteres y 2-propinilcarbonatos según el siguiente esquema:

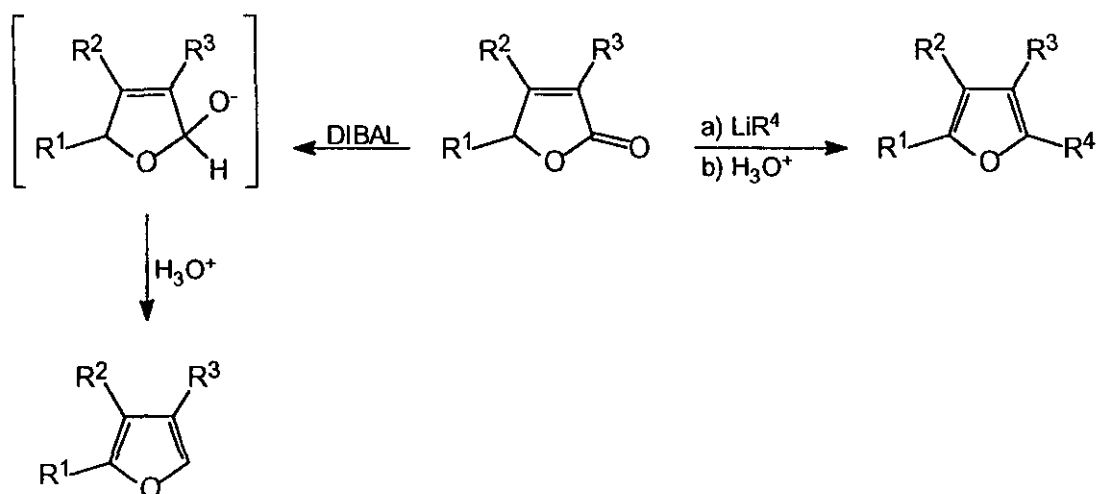


El método es compatible con la presencia de azufre divalente como ha sido sugerido por Trost *et al.*<sup>59</sup>

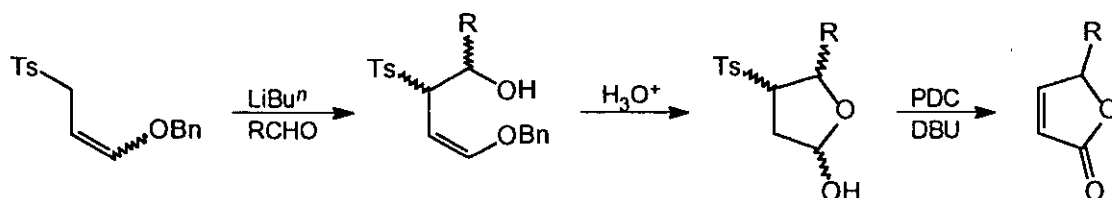
### 2.1.2. Síntesis a partir de butenolidas.

Las butenolidas son precursores inmediatos de furanos vía adición nucleófila a la función oxigenada, seguida de una 2,5-deshidratación del 2,5-dihidrofurano intermedio.<sup>60</sup>

Así, la utilización de DIBAL permite acceder a derivados furánicos no sustituidos en la posición 2,<sup>61</sup> mientras que la adición de organolíticos permite la síntesis de furanos 2-alquilsustituídos.<sup>62</sup>



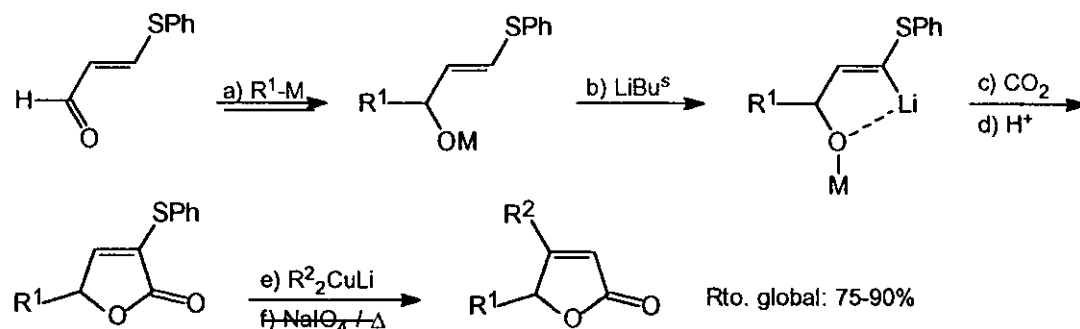
Recientemente Craig *et al.*<sup>63</sup> han descrito un procedimiento muy eficiente para la síntesis de butenolidas 4-sustituídas, a partir de 1-benciloxi-3-(*p*-tolilsulfonyl)propeno y aldehídos. El método implica la reacción entre aldehídos y un equivalente sintético del sintón homoenolato derivado del propenal. La hidrólisis en medio ácido del aducto, seguida de ciclación y oxidación de los lactoles intermedios conduce a butenolidas 3-sulfonilsustituídas. La acción de una base como DBU, condiciona la eliminación de *p*-tolilsulfonato y, con ello, la formación de butenolidas.



La síntesis de butenolidas [2(5*H*)-furanonas] ha sido descrita por Watanabe *et al.*<sup>64</sup> utilizando el 3-(feniltio)propenal como un sintón 1,3-dipolar,



según el siguiente esquema:



### 2.1.3. Síntesis a partir de otros furanos.

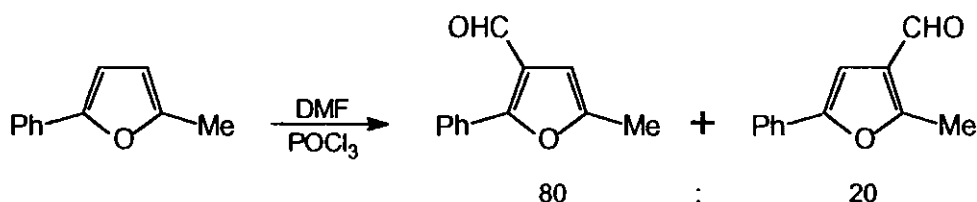
Cada vez son más frecuentes las síntesis de furanos a partir de otros derivados furánicos con posiciones no sustituidas y selectivamente activadas para la sustitución directa o indirecta (via metalación) por reactivos electrófilos.

En primer lugar vamos a referirnos a las reacciones de  $\text{S}_{\text{E}}\text{A}$  en derivados furánicos.

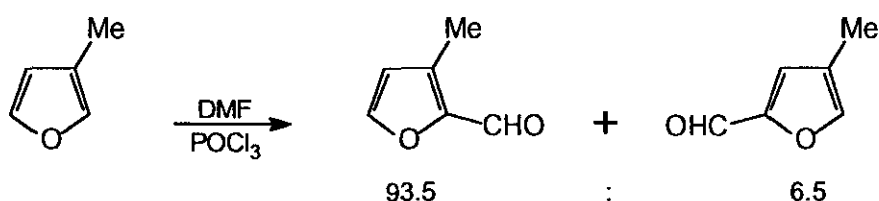
#### 2.1.3.1. SUSTITUCIÓN DIRECTA POR REACTIVOS ELECTRÓFILOS.

Debido a la aromaticidad del anillo de furano, éste es susceptible de sufrir reacciones de sustitución electrófila aromática análogas a las que se dan en los derivados bencénicos, siendo las bromaciones y acilaciones de tipo Friedel-Crafts las reacciones más habituales en la literatura. Esta analogía es tal que las posiciones 3, 4 y 5 de los furanos  $\alpha$ -monosustituídos se corresponden con las posiciones *orto*, *meta* y *para*, mientras que en los furanos 3-monosustituídos la posición 2 se corresponde con la posición *orto*, y la posición 5 con la posición *meta*. A la hora de predecir la posición donde se va a producir la sustitución también hay que tener en cuenta el hecho de que las posiciones  $\alpha$  del anillo son varios órdenes de magnitud más reactivas que las posiciones  $\beta$ ,<sup>65</sup> al igual que ocurre en las reacciones de intercambio hidrógeno-metal. Por otra parte, según la naturaleza de los sustituyentes podemos tener furanos activados y desactivados para las reacciones de sustitución electrófila, cuyo comportamiento vamos a analizar por separado.

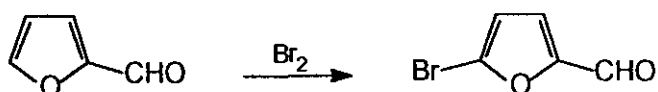
**a) Furanos activados.** En general, los furanos son poco estables en las condiciones de reacción de una sustitución electrófila, obteniéndose en muchos casos productos de resinificación y de apertura del anillo.<sup>66-68</sup> En furanos sustituidos en posición  $\alpha$  la reacción tiene lugar en la otra posición  $\alpha$  libre si existe, o en la posición  $\beta$  más activada.<sup>69</sup>



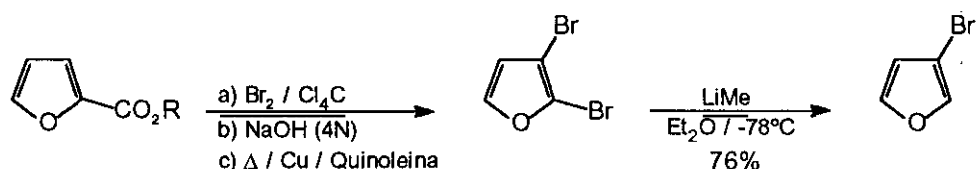
De igual modo, en los furanos  $\beta$ -sustituidos la sustitución tiene lugar, preferiblemente pero no de manera exclusiva, en la posición  $\alpha$  contigua.<sup>70</sup>



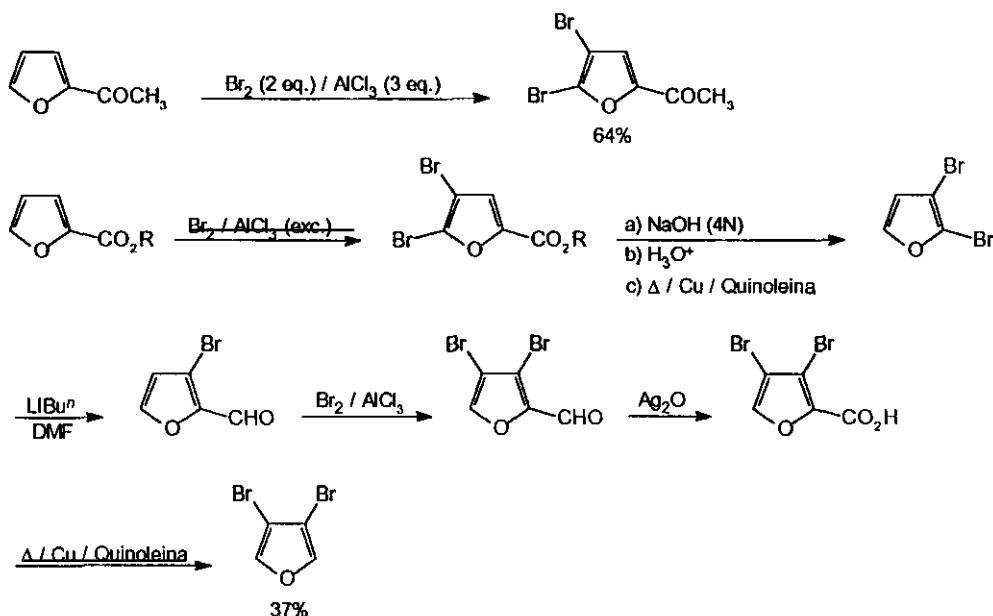
**b) Furanos desactivados.** Si se parte de furanos monosustituidos en  $\alpha$  se obtienen mayoritariamente furanos 2,5-disustituidos.<sup>71,72</sup>



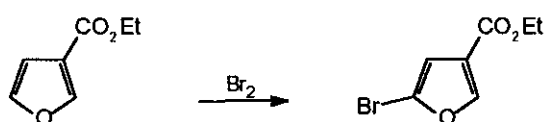
La síntesis del 3-bromofurano ha sido descrita en una patente por B. Majoie,<sup>73</sup> utilizando como intermedio ésteres del ácido furoico. La bromación con  $\text{Br}_2/\text{Cl}_4\text{C}$  conduce al 4,5-dibromo-2-furancarboxilato correspondiente, en condiciones que no han sido referidas. La saponificación de estos ésteres, seguida de descarboxilación y posterior tratamiento con  $\text{LiMe}/\text{Et}_2\text{O}$  a  $-70^\circ\text{C}$  conduce al 3-bromofurano:



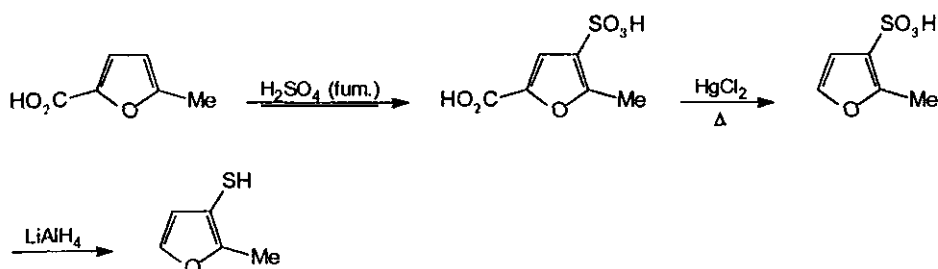
Si se utiliza un ácido de Lewis en exceso la bromación en las posiciones 4 y 5 relativas al grupo 2-etoxicarbonilo o 2-acetil es muy eficaz, y esta estrategia se ha desarrollado en la síntesis del 5-acetil-2,3-dibromofurano<sup>71</sup> y del 3,4-dibromofurano<sup>74</sup> según los siguientes esquemas de reacción:



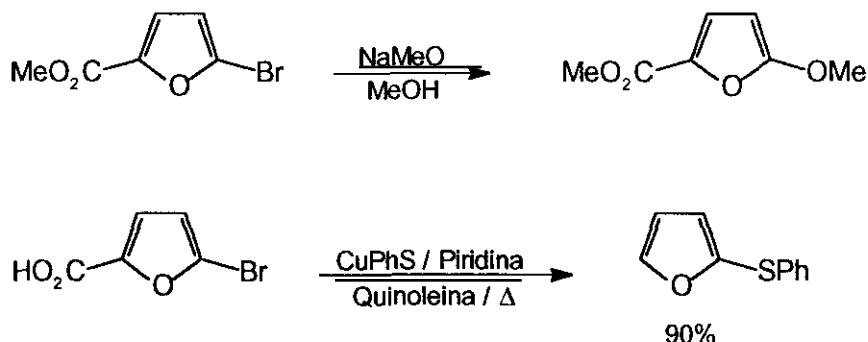
En los furanos monosustituídos en la posición  $\beta$ , el ataque del electrófilo también se produce en la posición 5, ya que de las dos posibles posiciones  $\alpha$  es ésta la que se encuentra en una situación relativa de tipo *meta*.<sup>74</sup>



De acuerdo con Evers *et al.*<sup>75</sup> la sustitución electrófila aromática también ha permitido la obtención de furanos tiosustituídos mediante la utilización del ácido sulfúrico fumante como reactivo.



Debido al grado intermedio de aromaticidad que posee el anillo de furano, éste puede experimentar reacciones de adición-eliminación e incluso reacciones de sustitución nucleófila en sus derivados halogenados que presenten adicionalmente un sustituyente electroattractor. De este modo han podido obtenerse furiléteres<sup>74,76,77</sup> y furiltioéteres.<sup>78</sup>



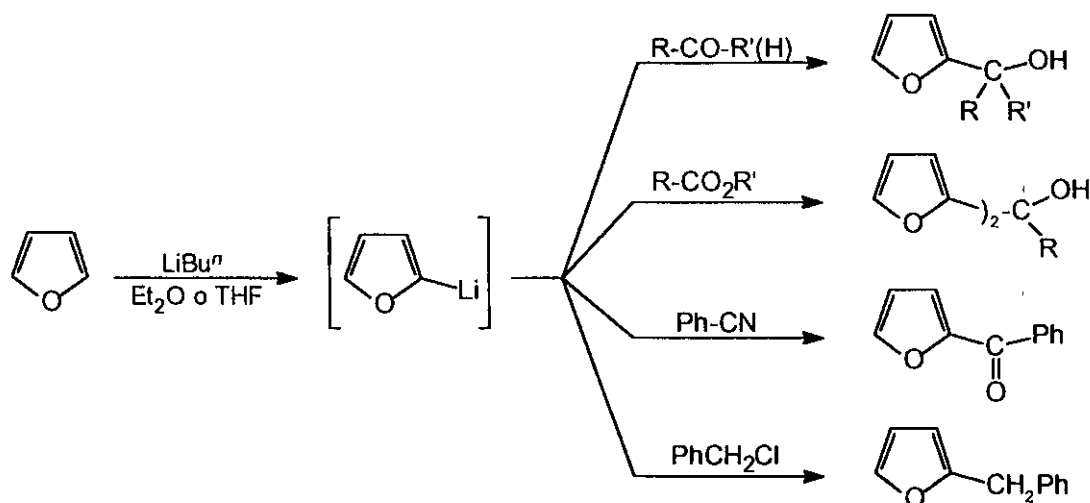
### 2.1.3.2. VÍA METALACIÓN-SUSTITUCIÓN ELECTRÓFILA.

Se conocen tres procedimientos generales de metalación de furanos: la metalación de posiciones 2 ó 3 no sustituidas, las reacciones de intercambio halógeno-metal y las reacciones de transmetalación.

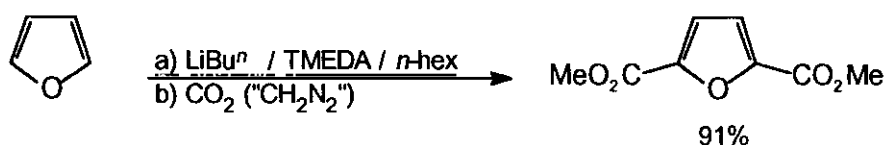
#### A) Metalación de furanos no sustituidos.

El protocolo de síntesis que incluye el intercambio hidrógeno-metal seguido de la reacción con el electrófilo adecuado, constituye uno de los procedimientos más adecuados para proceder a la funcionalización del anillo de furano.<sup>79</sup> Este hecho se debe a la estructura electrónica del anillo de furano que confiere un cierto carácter ácido a los hidrógenos del anillo frente a bases muy fuertes del tipo alquililitios o amiduros de litio en disolventes de tipo etéreo o hidrocarburos. Los hidrógenos de las posiciones  $\alpha$  del anillo de furano son mucho más ácidos que los situados en las posiciones  $\beta$  debido a su mayor proximidad al oxígeno heterocíclico, por lo que son estas posiciones las que se metalan preferentemente y casi con exclusividad cuando se encuentran libres.

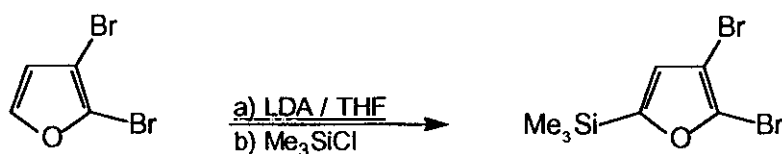
Aunque los primeros carbaniones obtenidos a partir del furano fueron organomercúricos<sup>80-82</sup> han sido los organolíticos los usados más ampliamente.<sup>83</sup> Así, Ramanathan *et al.*<sup>84</sup> consiguieron metalar con éxito el propio furano utilizando *n*-butillitio en Et<sub>2</sub>O o THF para dar lugar al 2-litiofurano cuya reactividad fue comprobada frente a distintos electrófilos.



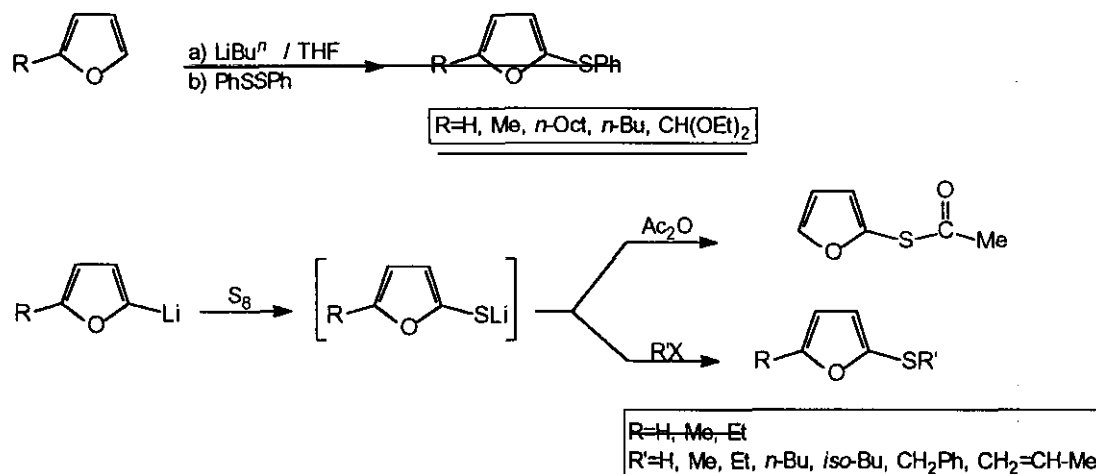
También es posible la 2,5-difuncionalización por dimetalación del furano en un solo paso, utilizando un exceso de *sec*-butillitio<sup>85</sup> o un exceso de *n*-butillitio en *n*-hexano y TMEDA..<sup>83</sup>



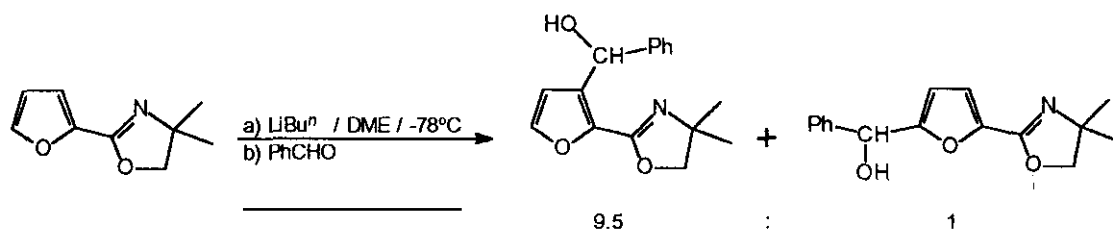
Cuando el furano de partida está sustituido con halógenos o sustituyentes susceptibles de dar reacciones de adición nucleófila, es necesario sustituir el alquillitio por un amiduro de litio como el LDA.<sup>86</sup>



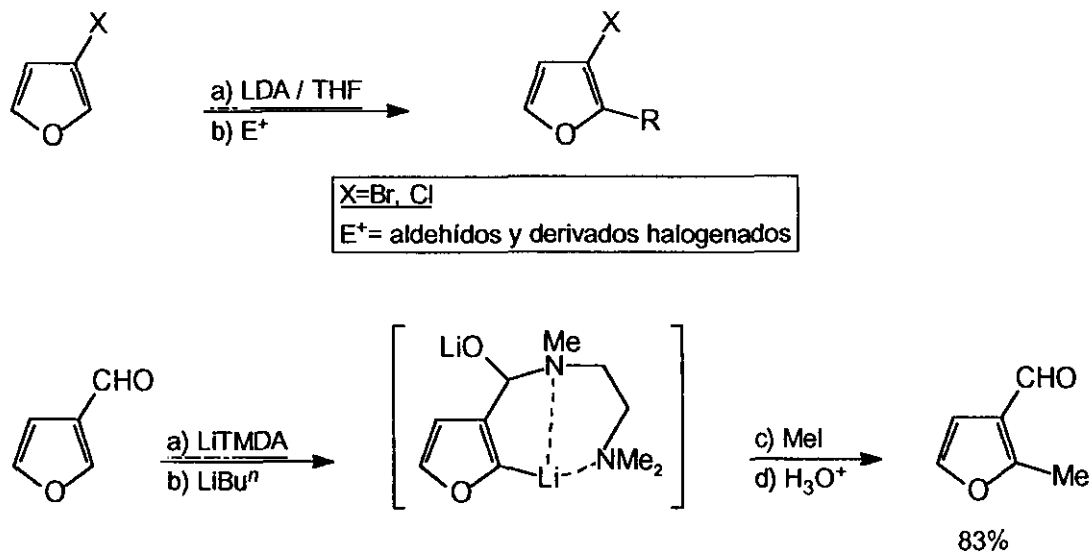
Esta metodología de intercambio hidrógeno-metal y reacción con el electrófilo adecuado ha permitido la síntesis de tioéteres, tioles y tioésteres furánicos por reacción del derivado litiado, bien directamente, con un disulfano<sup>87</sup> o bien con azufre elemental y posterior captura del tiolato con un electrófilo.<sup>88-91</sup>



Un capítulo aparte dentro de los intercambios hidrógeno-metal merecen las llamadas metalaciones *orto*-dirigidas. Desde que Wittig<sup>92</sup> y Gilman<sup>93</sup> descubrieron que el anisol se metala preferentemente en las posiciones *orto* muchos han sido los estudios teóricos<sup>94-96</sup> y las aplicaciones sintéticas de este tipo de reacciones llevadas a cabo, tanto en derivados bencénicos, como en derivados heterocíclicos aromáticos. Así, se dice que una molécula posee un grupo o sustituyente *orto*-director en las metalaciones, si dicho grupo es capaz de coordinar el catión metálico en el estado de transición ya que de este modo acelera la reacción y favorece la metalación en las posiciones contiguas a dicho sustituyente. Estos grupos se caracterizan por tener un heteroátomo con pares de electrones sin compartir, lo que hace posible una amplia variedad de sustituyentes tales como aminas, amidas, sulfamidas, ésteres, éteres, tioéteres, halógenos y diversos heterociclos. Esta estrategia sintética ha permitido obtener furanos con un tipo de sustitución difícilmente accesible mediante otras metodologías sintéticas. Así, aunque es bien conocido que la metalación de furanos  $\alpha$ -monosustituídos conduce a derivados 2,5-disustituídos, cuando el furano de partida tiene un grupo fuertemente *orto*-director, la metalación puede producirse regioselectivamente en la posición 3 del anillo de furano. Este es el caso descrito por Chadwick *et al.*<sup>97,98</sup> acerca de la metalación de la 4,4-dimetil-2-(2-furil)oxazolina:



También pueden obtenerse furanos 2,3-disustituídos por metalación regioselectiva de 3-halofuranos, utilizando LDA como base<sup>99</sup> o a partir del 3-furancarbaldehído a través de un  $\alpha$ -aminoalcóxido intermedio:<sup>100,101</sup>



De acuerdo con Pedersen *et al.*<sup>102</sup> es posible predecir la posición en la que se va a producir la metalación de un sustrato a partir de la constante de acoplamiento directo  $^1J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  observada ya que la metalación tiene lugar preferentemente sobre la posición para la que se observa la mayor constante de acoplamiento. Estas predicciones son válidas para diferencias mayores o iguales a 2 Hz, aunque pueden verse invalidadas si concurren en la estructura la presencia de un grupo *orto*-director y una diferencia menor de 5 Hz entre dichas constantes de acoplamiento.

### B) Reacciones de intercambio halógeno-metal.

Las reacciones de intercambio halógeno-metal en el anillo de furano, seguidas de la captura del carbanión intermedio con reactivos electrófilos, constituyen uno de los métodos más cómodos y versátiles para proceder a la funcionalización del anillo de furano, especialmente, en las posiciones  $\beta$  que como se ha mencionado anteriormente (véase el apartado 2.1.3.2.A de esta Memoria) son más difíciles de metalar que las posiciones  $\alpha$  no sustituidas. Se trata de una reacción reversible en la que la posición del equilibrio depende en gran medida de las electronegatividades relativas del grupo R del agente metalante y del radical furánico al que está unido el átomo de halógeno, ya que el metal tiende a unirse al radical más electronegativo.

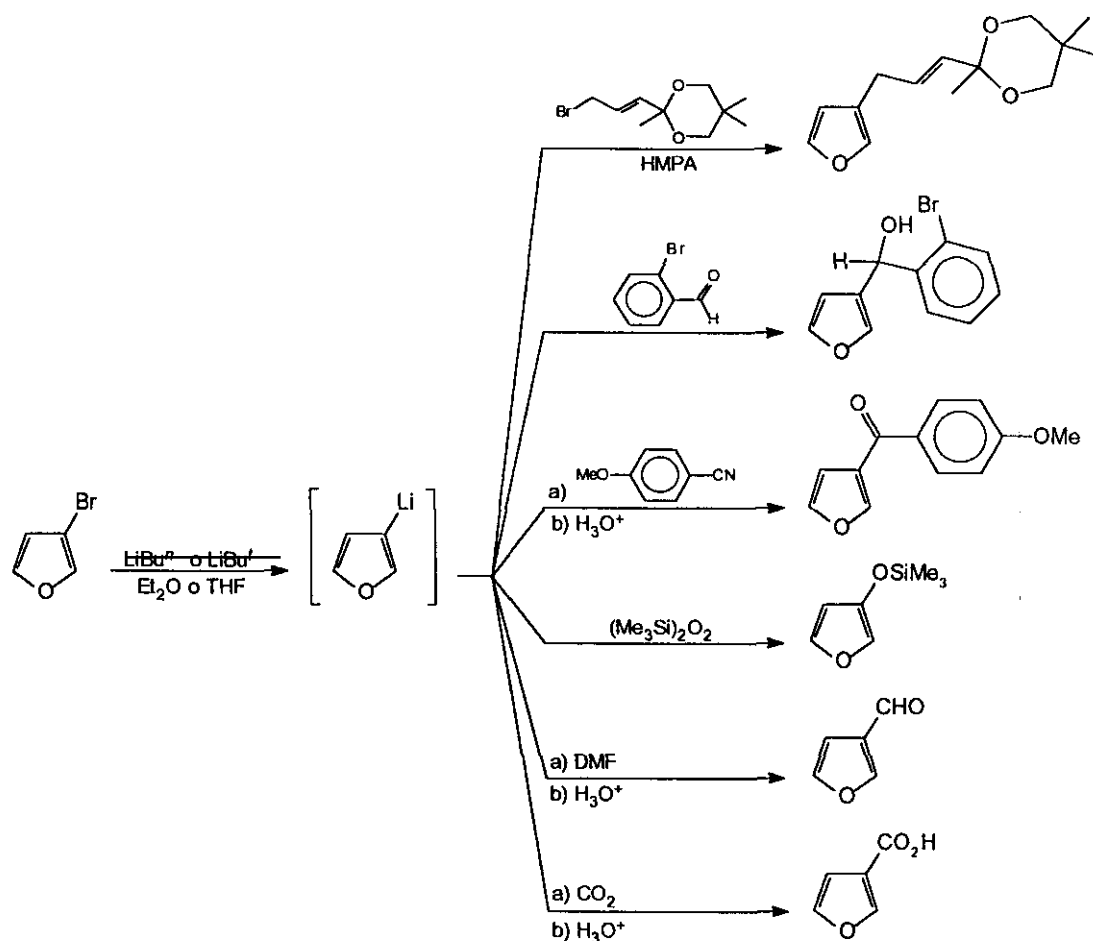


Los agentes metalantes más usados son los organolíticos debido a que resultan fácilmente accesibles, el intercambio halógeno-litio tiene lugar rápidamente, incluso a muy bajas temperaturas, y son altamente reactivos frente a agentes electrófilos. Dentro de los compuestos organolíticos se utilizan preferentemente el *n*-butillitio o el *tert*-butillitio frente al metillitio, los arillitios o los amiduros de litio con los que el intercambio tiene lugar en una extensión menor o no se produce en absoluto. Los disolventes más utilizados son Et<sub>2</sub>O, THF o una mezcla de ambos.

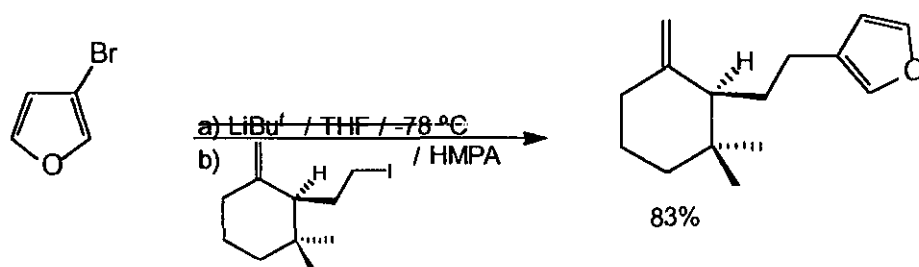
En cuanto a la naturaleza del derivado halogenado, cuanto menor sea la electronegatividad del halógeno, más fácilmente se produce el intercambio, por lo que el orden de reactividad es I>Br>Cl>F. De hecho, los derivados fluorados no reaccionan, los clorados solo lo hacen en ciertas ocasiones y los derivados yodados son los más reactivos, aunque los más utilizados sean los derivados bromados por resultar más accesibles que los yodados.

Por otra parte, son muchos los reactivos electrófilos capaces de reaccionar con los litiofuranos: derivados halogenados,<sup>103-105</sup> aldehídos,<sup>103,105-107</sup> cetonas,<sup>108</sup> nitrilos,<sup>109</sup> epóxidos,<sup>110</sup> peróxidos,<sup>111</sup> amidas,<sup>112,113</sup> dióxido de carbono,<sup>112,114</sup> cloruro de trimetilsililo,<sup>104</sup> o simplemente un medio ácido acuoso,<sup>113</sup> lo que da lugar a un amplio espectro de posibilidades sintéticas.

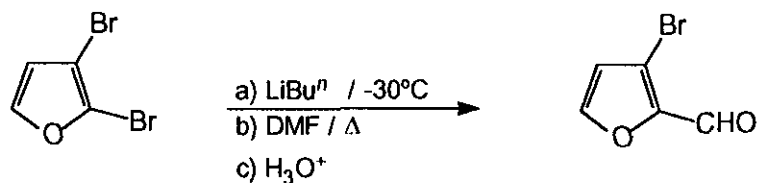




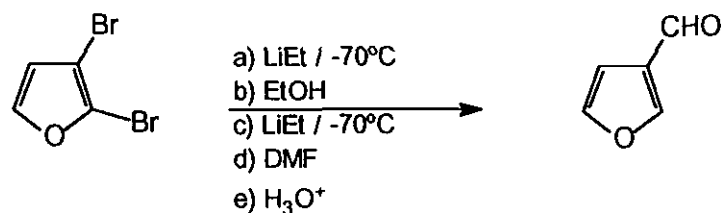
Así, ésta es la estrategia más común para introducir un furano sustituido en  $\beta$  en la síntesis de numerosos fármacos y productos naturales que poseen en su estructura un fragmento de este tipo, tal y como describen, por ejemplo, Kurth y Soares<sup>103</sup> en la síntesis de la (+)-penlanpalescensina:



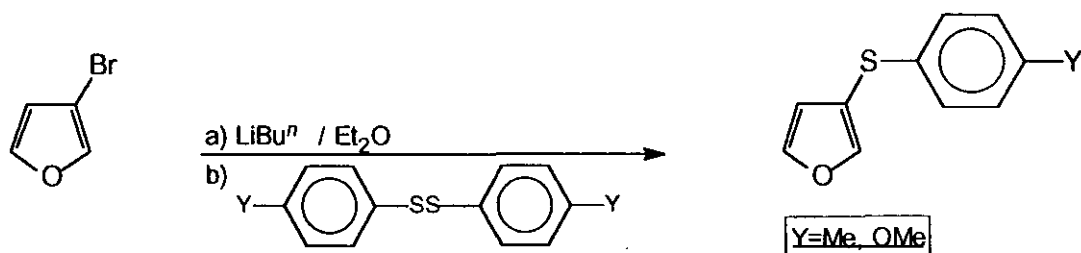
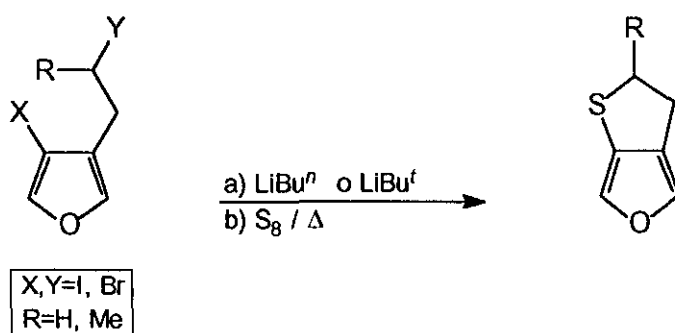
Si el furano de partida posee dos o más átomos de bromo, es posible llevar a cabo la monometalación<sup>74,110,112,113,115</sup> siendo los átomos de bromo situados en las posiciones  $\alpha$  del furano mucho más fácilmente intercambiables que los de las posiciones  $\beta$ , al igual que sucede con los intercambios hidrógeno-metal:



S. Gronowitz *et al.*<sup>113</sup> muestran que también es posible llevar a cabo intercambios halógeno-metal consecutivos en una sola etapa sintética, si los sustituyentes introducidos son compatibles con las condiciones de reacción.



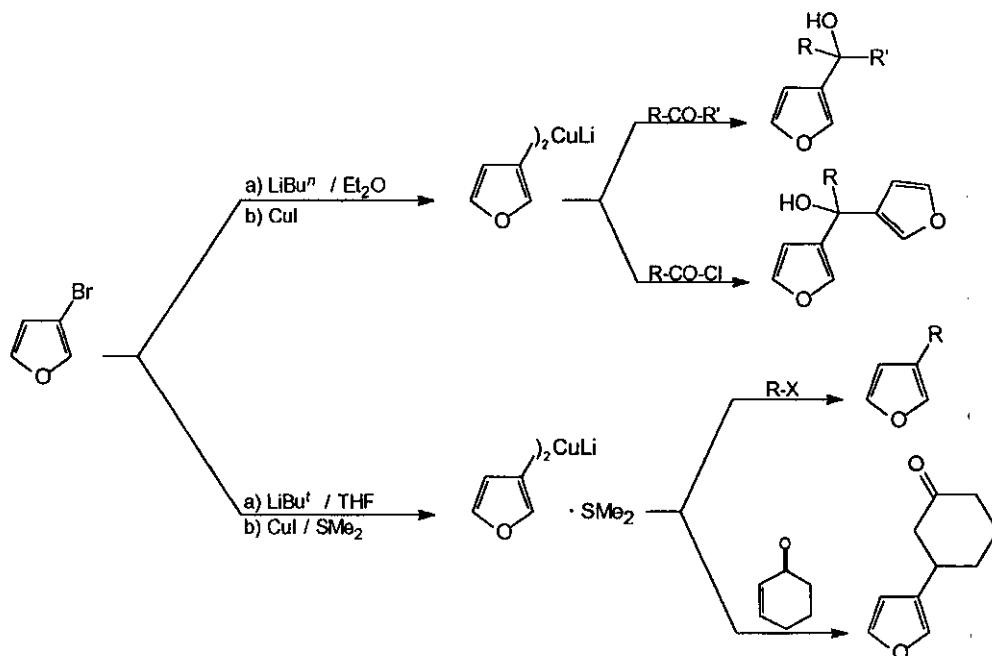
Estas reacciones de intercambio halógeno-metal han servido también para obtener tioles y tioéteres furánicos mediante la captura del carbanión con azufre elemental<sup>116,117</sup> o disulfanos.<sup>118</sup>



### C) Reacciones de transmetalación.

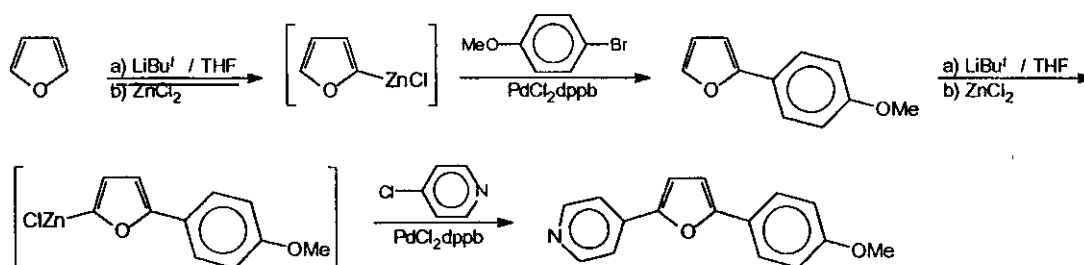
Las reacciones de transmetalación en compuestos organolíticos han promovido la síntesis de una gran variedad de derivados furánicos, mediante procesos de acoplamiento de muy diversa naturaleza.

La formación de cupratos ha permitido el desarrollo de acilaciones y adiciones conjugadas a enonas como se muestra en el esquema:<sup>119</sup>

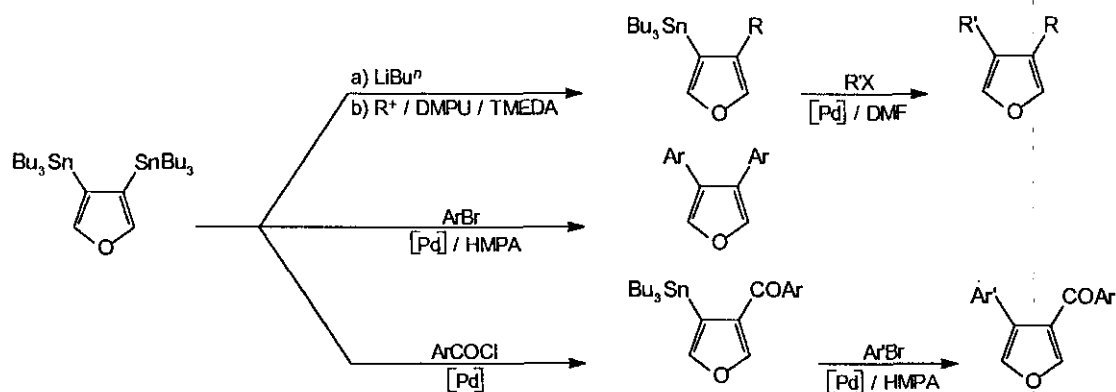


La transmetalación de los furilíticos a derivados de magnesio,<sup>120,121</sup> boro,<sup>116</sup> o titanio<sup>121</sup> hace posible una modulación de su reactividad, lo que tiene un gran interés en la síntesis de derivados furánicos de muy diversa naturaleza.

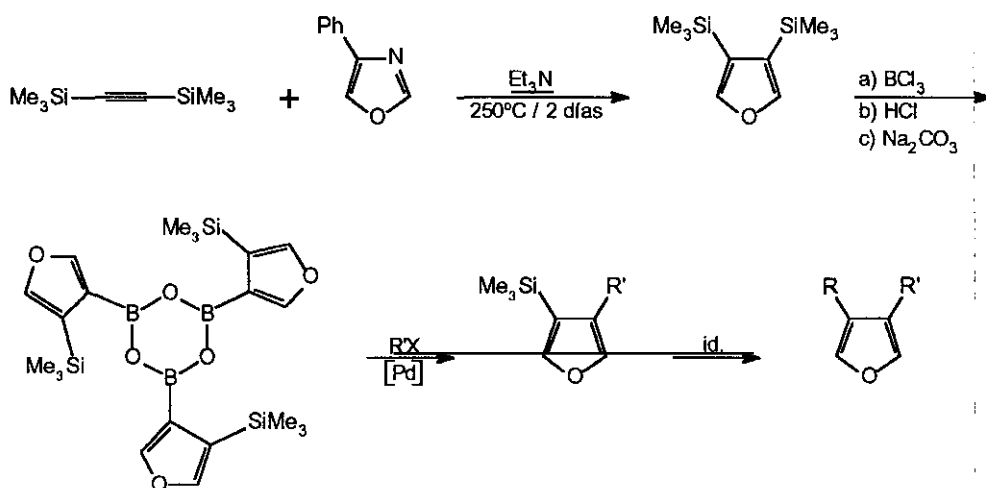
Por otra parte, la transmetalación de compuestos furanocínicos con sales de Pd(II) que son reducidas *in situ* a Pd(0), es un magnífico procedimiento para desarrollar el acoplamiento con derivados aromáticos que no son reactivos en otras condiciones.<sup>122</sup>



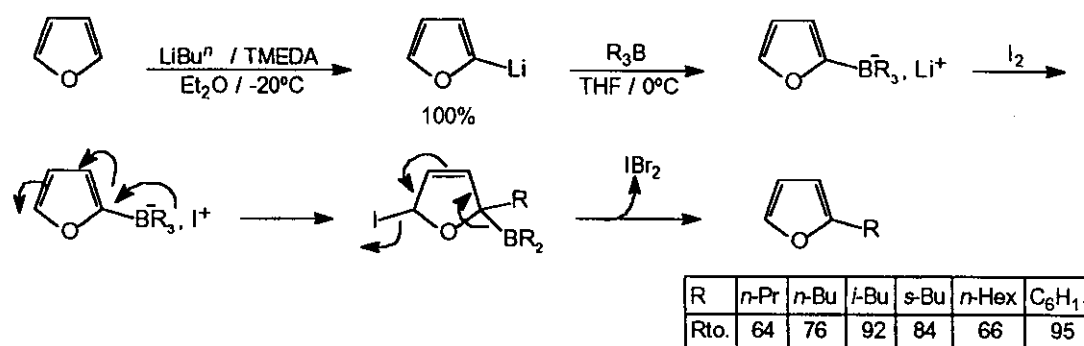
En esta línea, Wong *et al.*<sup>123</sup> han desarrollado las aplicaciones sintéticas del 3,4-bis(tri-*n*-butilestannil)furano por *mono-ipso*-transmetalación-alkilación, seguida del acoplamiento en presencia de Pd(0) del monoestannilderivado con diversos halogenuros aromáticos.<sup>124</sup>



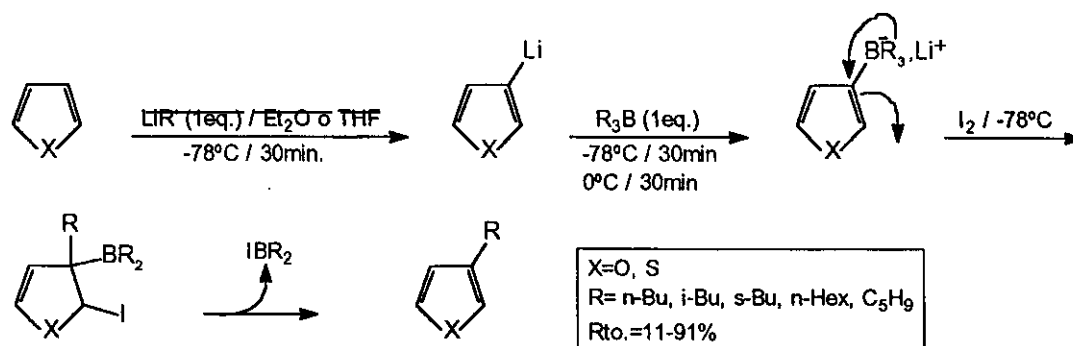
Análogamente, también se han desarrollado importantes aplicaciones sintéticas del 3,4-bis(trimetilsilil)furano por *mono-ipso*-sustitución con ácidos de Lewis, tipo tricloruro de boro, seguida de una transmetalación con Pd(0) y acoplamiento con diversos halogenuros orgánicos.<sup>124d</sup> El método, referible a la reacción de Suzuki,<sup>125</sup> es complementario al de litiación-sustitución electrófila, para aquellos agentes electrófilos que no experimenten la S<sub>N</sub>2.



La síntesis de 2-alkilfuranos por litiación del furano, seguida del tratamiento con trialquilboranos y reacción de los intermedios resultantes con yodo, es una metodología alternativa al método de metalación-sustitución electrófila, que se lleva a cabo con buenos rendimientos.<sup>126</sup>

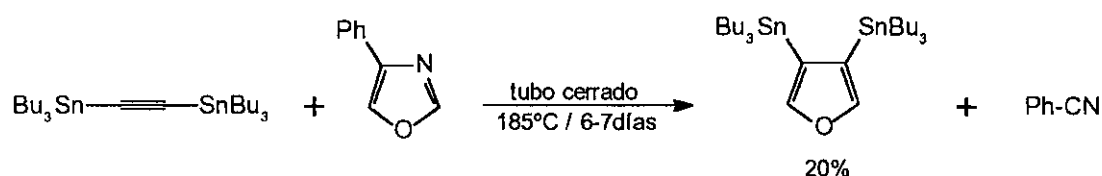


Esta metodología ha sido también utilizada por Suzuki *et al.*<sup>116</sup> para proceder a la síntesis de 3-alkilfuranos y 3-alkiltiofenos.



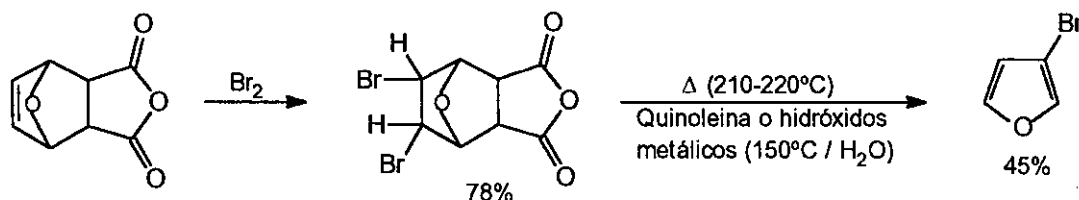
#### 2.1.4. Síntesis a partir de otros heterociclos.

La síntesis de furanos 3,4-disustituídos constituye un objetivo prioritario por la dificultad de la metalación directa y sustitución electrófila ulterior (véase el apartado 2.1.3.2.A de esta Memoria). Wong *et al.*<sup>123</sup> han aplicado el protocolo de Diels-Alder entre oxazoles y alquinos<sup>127</sup> para la preparación del 3,4-bis(tributylestannil)furano, que es un excelente intermedio para proceder a la síntesis de derivados furánicos 3,4-disustituídos como ha sido mencionado anteriormente (véase el apartado 2.1.3.2.C de esta Memoria).



Este autor<sup>128</sup> también ha desarrollado la síntesis del 3,4-bis(trimetilsilil)furano por aplicación de una metodología idéntica, usando en este caso el bis(trimetilsilil)acetileno y 4-feniloxazol como productos de partida. Los rendimientos son muy superiores a los anteriores (80%) después de dos días de calefacción de los reactantes en trietilamina a 250 °C en tubo cerrado. La *mono-ipso*-sustitución de uno de los restos trimetilsililo por tricloruro de boro a -78 °C y posterior transformación en boroxinas (Rto.: 100%) permite la síntesis de diversos furanos con una sustitución diferenciada en 3 y 4, como se ha indicado en el apartado 2.1.3.2.C de esta Memoria.

El furano y sus derivados se comportan como buenos dienos en la reacción de Diels-Alder. Algunos de estos aductos se han utilizado para conseguir una funcionalización del doble enlace y derivar posteriormente, mediante una eliminación, seguida de una reacción de retro-Diels-Alder, derivados furánicos 3-sustituídos. Este protocolo ha sido descrito por Levis<sup>129</sup> y referido por Gronowitz<sup>113</sup> y Nazarova<sup>130</sup> para la síntesis del 3-bromofurano según el siguiente esquema:



## 2.2. SÍNTESIS DE FURANOS 2- Y 3-MONOTIOSUSTITUIDOS A PARTIR DE 3,4-DIBROMOFURANO.

Un gran número de compuestos descritos en esta Memoria se han sintetizado a partir de un intermedio muy versátil, el 3,4-dibromofurano, por reacciones de intercambio halógeno-metal que han resultado altamente regioselectivas en las condiciones descritas en la Parte Experimental (un equivalente de *tert*-butillitio, en eter dietílico a -78 °C, por equivalente de 3,4-dibromofurano). En estas condiciones, la formación del derivado monolitiado se produce en extensión considerable sin que tenga lugar la formación del bis-anión, por lo que el método es adecuado para pretender la mono-*ipso*-sustitución con diferentes electrófilos (Método A, Figuras 1 y 2). Así, se ha resuelto la síntesis de intermedios furánicos 3(4)-sustituidos con diferentes sustituyentes, **35**, **58** (Figura 1) y **27** (Figura 2). Una segunda reacción de intercambio halógeno-metal, que puede llevarse a cabo con *tert*-butillitio (Método A) o *n*-butillitio/eter dietílico (Método B), conduce a derivados mono- y disustituidos: compuestos **9**, **30**, **31**, **32** y **44** (Figura 1). Además, la posibilidad de metalar la posición 2 ó 5 del furano 3(4)-mono- o disustituido utilizando LDA-THF, que ha demostrado ser un magnífico agente metalante,<sup>86,99</sup> incluso en presencia de sustituyentes tales como Br que pueden ser lábiles en otras condiciones (*n*-butillitio, RMgX, etc.), permite conectar la preparación de derivados furánicos mono-, di-, tri- y tetrasustituidos. En efecto, la presencia de sustituyentes tales como Br o SR que ejercen un efecto atractor de electrones en las posiciones relativas de tipo *orto*, induce una fácil metalación de las posiciones 2 ó 5 del anillo furánico, al incrementar la acidez relativa de estos hidrógenos. Dicha acidez ha sido contrastada con éxito comprobando el mayor desplazamiento químico de los hidrógenos de las posiciones  $\alpha$  de tipo *orto* respecto del grupo electroatractor vs. los correspondientes de tipo *meta* en los sistemas referidos en la Tabla 2. Estos valores son concordantes con una mayor carga neta sobre los hidrógenos H-2 que sobre los H-5. No obstante, este criterio es menos generalizable (el compuesto **31** representa una excepción) que el introducido por Pedersen en el sentido de asociar la mayor acidez de los hidrógenos en *orto* a un mayor valor de la constante a un enlace en  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^1\text{J}(^{13}\text{C},^1\text{H})$ .<sup>102</sup> Este criterio es altamente relevante en el conjunto de compuestos recogidos en la Tabla 2, si bien las diferencias, cuando no son mayores de 2 Hz, pueden no corresponderse con el hecho observado de una mayor velocidad de metalación, y puede ser operativo un mecanismo de coordinación del metal por un centro básico en las proximidades del

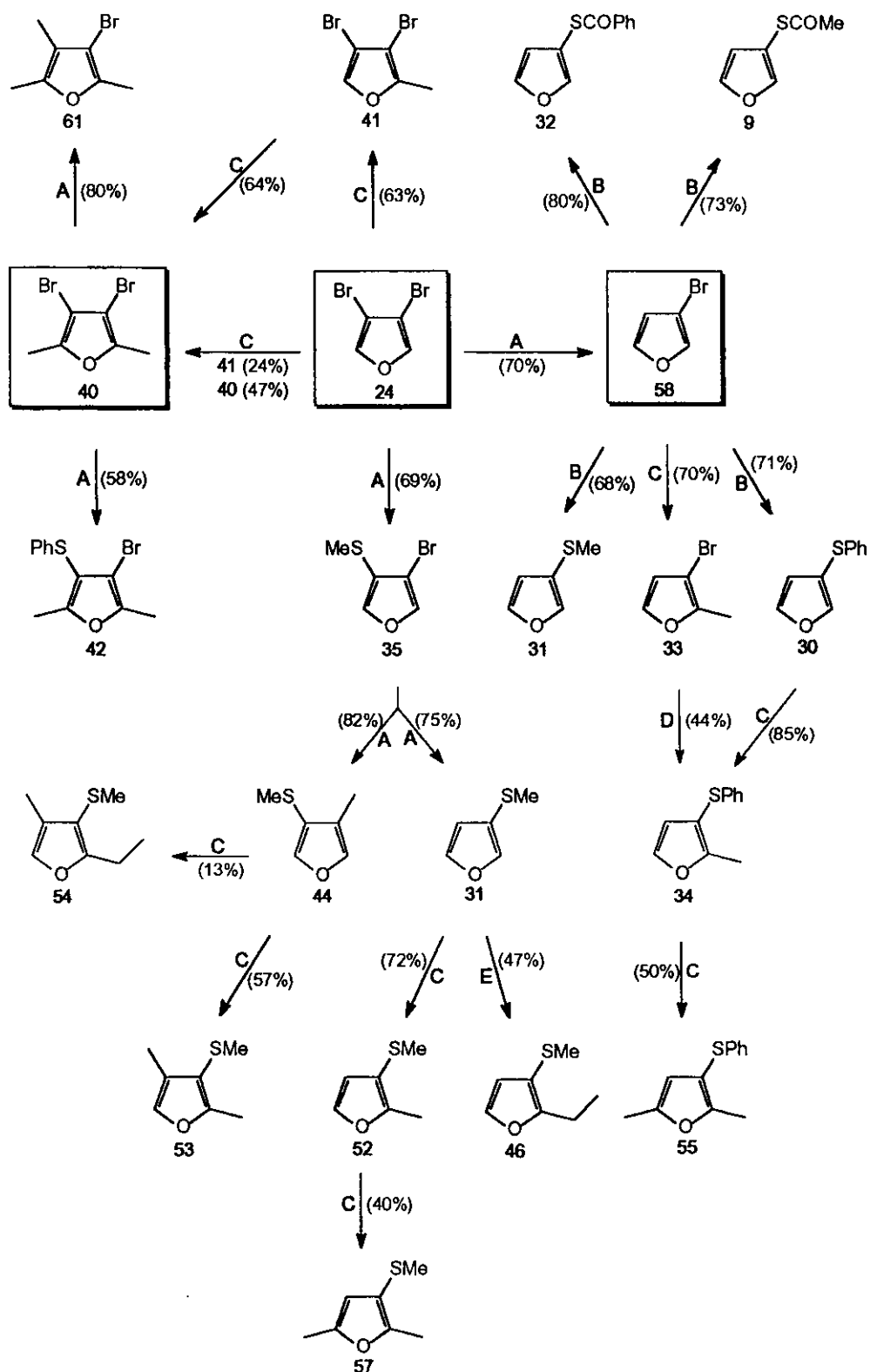


Figura 1. Síntesis de furanos 3-monotiosustituidos. Método A: a)  $\text{LiBu}^t$  (1 eq.)/ $\text{Et}_2\text{O}$ ; b)  $\text{E}^+$ :  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MeSSMe}$ ,  $\text{PhSSPh}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{S}_8\text{-Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{S}_8\text{-(PhCO)}_2\text{O}$ . Método B: a)  $\text{LiBu}^n$ /Et<sub>2</sub>O; b)  $\text{E}^+$ :  $\text{MeSSMe}$ ,  $\text{PhSSPh}$ . Método C: a)  $\text{LDA}$  (1 eq.)/THF; b)  $\text{E}^+$ :  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{PhSSPh}$ . Método D: a)  $\text{LiBu}^n$ /Et<sub>2</sub>O/TMEDA; b)  $\text{E}^+$ :  $\text{PhSSPh}$ . Método E: a)  $\text{LDA}$ /THF/HMPA; b)  $\text{EtI}$ .



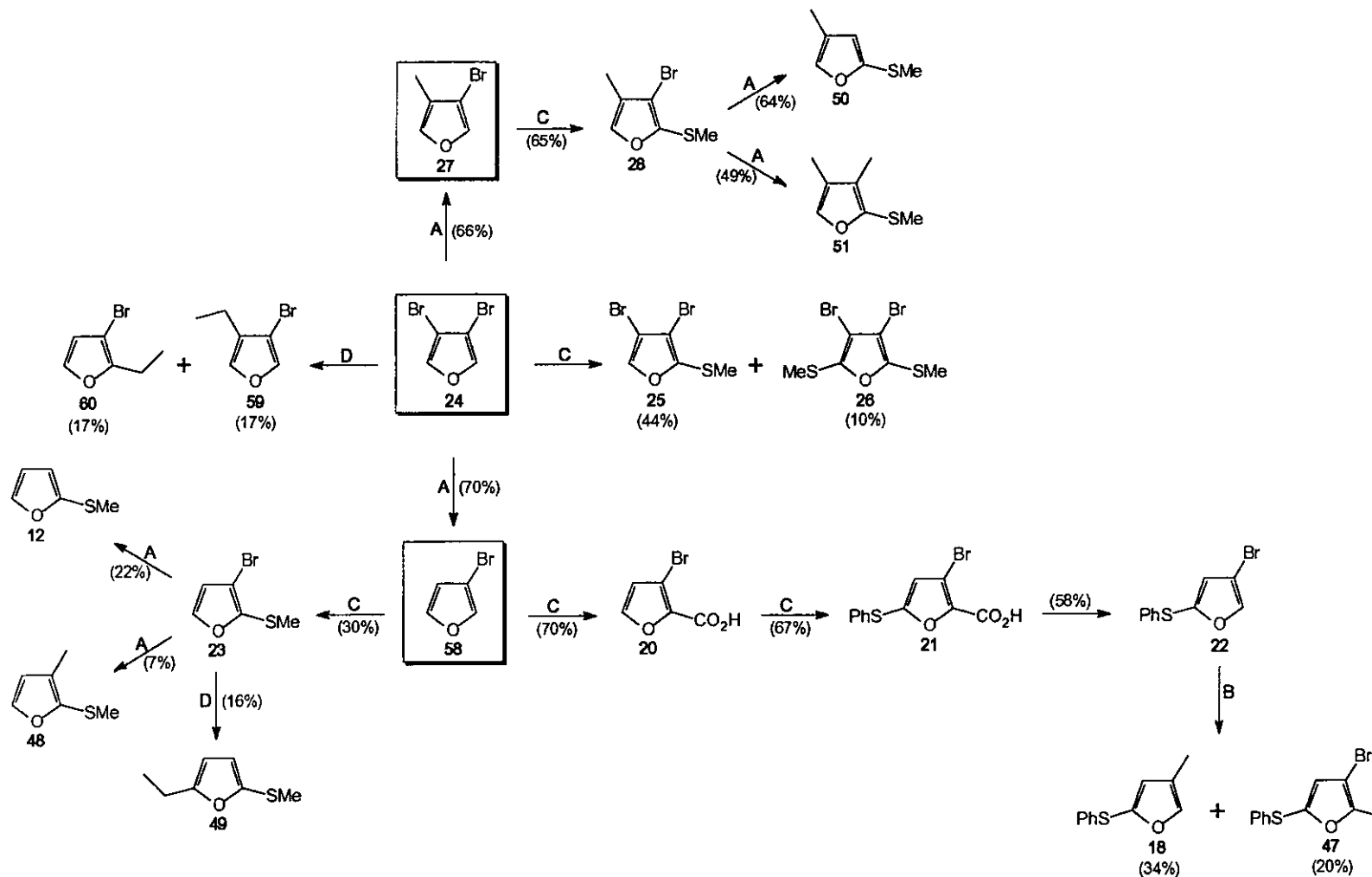
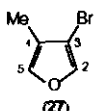
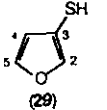
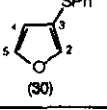
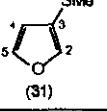
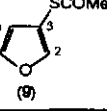
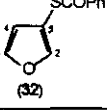
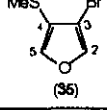
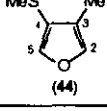
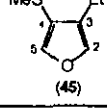
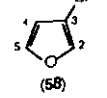


Figura 2. Síntesis de furanos 2-monotiosustituídos. Método A: a)  $\text{LiBu}^t$  (1 eq.)/ $\text{Et}_2\text{O}$ ; b)  $\text{E}^+$ :  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ . Método B: a)  $\text{LiBu}^n$ /Et<sub>2</sub>O;  $\text{E}^+$ : MeI. Método C: a) LDA/THF; b)  $\text{E}^+$ : MeSSMe, PhSSPh,  $\text{CO}_2$  (s). Método D: a)  $\text{LiBu}^t$ /Et<sub>2</sub>O/HMPA; b)  $\text{E}^+$ : EtI.

Tabla 2. Datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\delta$  y  $^1J_{\text{C,H}}$ ) y cargas netas calculadas por MNDO sobre los átomos 2 y 5 ( $Q_{\text{C}}$ ,  $Q_{\text{H}}$ ) de furanos 2,5-no sustituidos.

Furano (n°)	$\delta_{\text{H}2}$	$\delta_{\text{H}5}$	$\delta_{\text{C}2}$	$\delta_{\text{C}5}$	$^1J_{\text{C}2,\text{H}2}$	$^1J_{\text{C}5,\text{H}5}$	$Q_{\text{H}2}$	$Q_{\text{H}5}$	$Q_{\text{C}2}$	$Q_{\text{C}5}$
 (27)	7.39	7.19	140.6	139.5	208.0	202.5	0.1311	0.1226	0.0316	0.0108
 (29)	7.42	7.39	-	-	-	-	0.1218	0.1185	-	-
 (30)	7.60	7.49	146.0	144.1	206.1	204.5	0.1185	0.1170	-0.0059	-0.0109
 (31)	7.35	7.41	140.9	143.3	204.5	203.4	0.1188	0.1210	-0.01111	0.0065
 (9)	7.55	7.51	145.7	143.8	207.5	204.5	0.1273	0.1240	0.0729	-0.0143
 (32)	7.65	7.58	146.0	143.7	-	-	0.1261	0.1229	0.0718	-0.017
 (36)	7.47	7.38	141.7	143.0	210.5	208.5	0.1329	0.1303	-0.0277	0.0559
 (44)	7.22	7.32	140.0	142.4	199.6	204.4	0.1195	0.12007	0.00126	0.00716
 (45)	7.21	7.31	-	-	-	-	0.1194	0.12016	-	-
 (58)	7.43	7.36	140.9	143.4	209.5	205.5	0.1295	0.1230	0.0349	-0.0103

centro de reacción.<sup>94,96,102</sup> Este criterio también ha sido utilizado en las metalaciones *orto*-dirigidas descritas en esta Memoria para modular o decidir el tiempo de metalación necesario en dichas reacciones, de modo que a menor valor de la constante de acoplamiento  $^1J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  mayor fue el tiempo de metalación establecido para ese sustrato.

El efecto que determina una metalación, seguida de una sustitución selectiva por un electrófilo, es que puede concatenarse la mono-*ipso*-sustitución en la posición 3(4) del furano y la  $\alpha$ -metalación regioselectiva de esos intermedios con captura por electrófilos, para avanzar en las estrategias sintéticas de un número muy importante de furanos 2-S- y 3-S-sustituídos que han sido elaborados en esta Memoria, según se recoge en las Figuras 1 y 2.

La única limitación del procedimiento reside en la utilización de electrófilos que no den reacción de eliminación competitiva. En los casos en que se pretendió la etilación de las posiciones 3(4) por reacción de intercambio halógeno-metal seguido de tratamiento con yoduro de etilo o sulfato de dietilo, se obtuvieron malos resultados, incluso cuando se utilizó HMPA (Método D, Figura 2) para aumentar la reactividad del nucleófilo. Además, la utilización de un disolvente polar como el HMPA origina la isomerización del anión 3(4)-monolitiado con la aparición de los consiguientes isómeros 2(5)-etilsustituídos (compuestos 49 y 60, Figura 2).

La isomerización debe ocurrir como consecuencia de una reacción ácido-base en la jaula del disolvente por el hecho de que los 3-litioderivados deben coexistir como pares iónicos separados muy reactivos que, antes de escapar de la jaula del disolvente, interaccionan entre sí (Figura 3). Esta explicación viene avalada por el hecho de que en los crudos de reacción no se detectan los 2-etil derivados procedentes de la interacción ácido-base con los productos de partida 23 y 24 o con los productos finales 49, 59 y 60 (Figura 2).

La utilización de otros disolventes ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) y otros electrófilos tales como  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MeSSMe}$ ,  $\text{PhSSPh}$ ,  $\text{S}_8\text{-Ac}_2\text{O}$  y  $\text{S}_8\text{-(PhCO)}_2\text{O}$ , que requieren tiempos más cortos de reacción, no va acompañada de productos de isomerización y los derivados 3-sustituídos se obtienen con rendimientos moderadamente buenos. La reproducibilidad de los resultados es muy difícil ya que la eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a serias pérdidas de productos primarios. No obstante, el escalado de las preparaciones y la posibilidad de utilizar columnas de rectificación (*spinning band*), puede resolver este aspecto práctico de indudable interés en la finalidad de proponer estas estrategias a nivel fabril.

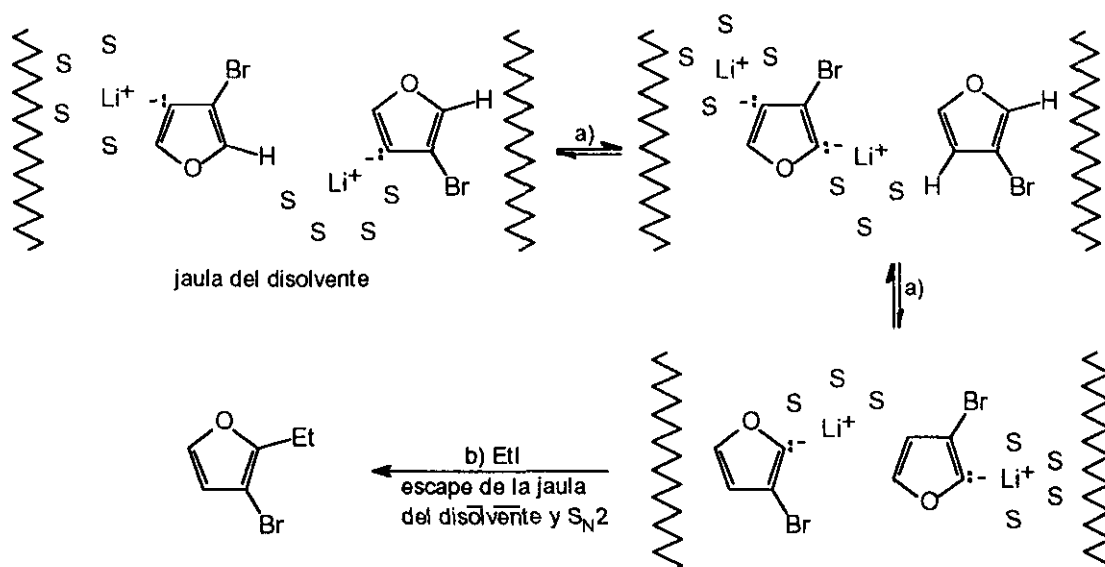


Figura 3. Isomerización de 3-litiofuril derivados en la jaula del disolvente S = HMPA. a) Reacciones ácido-base muy rápidas. b) Escape de la jaula del disolvente y reacción bimolecular con EtI.

Cabe también mencionar el hecho de que K. Wiesner *et al.*<sup>131</sup> describen como cuantitativa una reacción que incluye como primera etapa de reacción el intercambio halógeno-metal en el 3-bromo-2-metilfurano (33) utilizando  $\text{LiBu}^n$  (0.9 eq.)/ $\text{Et}_2\text{O}$ /-70 °C/1 hora; posteriormente el carbanión formado se captura con una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Sin embargo, cuando se intentó la síntesis del 3-feniltio-2-metilfurano (34) a partir de 33 utilizando las condiciones de reacción anteriores, sólo se obtuvo un rendimiento del 31% y grandes cantidades de *n*-butilfenilsulfano proveniente de la reacción de cruce entre el *n*-butillitio sin reaccionar y el difenildisulfano utilizado como electrófilo. La presencia del *n*-butilfenilsulfano muestra claramente que la metalación de 33 no había sido completa a pesar de lo que cabía esperar de la reacción descrita por Wiesner. Esto nos llevó a realizar numerosos ensayos en los que se varió el agente metalante y su proporción (*n*-butillitio o *terc*-butillitio, 0.9-1.1 eq.), el disolvente ( $\text{Et}_2\text{O}$ , THF, *n*-hexano), la temperatura de metalación (-78 °C o -40 °C) y el tiempo de metalación (30 minutos a 8 horas). Finalmente, el mejor resultado (Rto.: 44%) se obtuvo utilizando  $\text{LiBu}^n$  (0.9 eq.)/TMEDA (0.9 eq.)/ $\text{Et}_2\text{O}$ /-78 °C/1 hora y adición inversa del sustrato sobre el agente metalante (Método D, Figura 1). Las divergencias encontradas con el resultado descrito por Wiesner deben provenir del método de análisis empleado por éste ( $^1\text{H}$ -RMN de 60 MHz) que imposibilita distinguir en el crudo de reacción, entre las señales del producto de

reacción deseado, las del producto de partida sin reaccionar y las del posible producto de cruce entre el *n*-butilitio y la enona utilizada como electrófilo. Afortunadamente, la síntesis de **34** se resolvió de un modo más favorable (Rto.: 85%) a partir del 3-feniltiofurano (**30**) por metalación *orto*-dirigida y posterior captura con sulfato de dimetilo (Método C, Figura 1).

Las reacciones de metalación en las posiciones 2(5) no sustituidas de los furanos se han llevado a cabo con LDA en THF o THF/HMPA. La diferente acidez de los hidrógenos H-2 o H-5 de los furanos 3(4) sustituidos permite una elevada regioselectividad en estos procesos como puede verse en la preparación de los compuestos **33** (vía **58**), **34** (vía **30**), **46** y **52** (vía **31**) y **53** y **54** (vía **44**) en la Figura 1; **28** (vía **27**) y **23** y **20** (vía **58**) en la Figura 2. En ningún caso las posiciones 3(4) no sustituidas son metaladas en estas condiciones. La utilización de HMPA en las reacciones que se llevaron a cabo con EtI dieron algún resultado moderadamente bueno (compuesto **46** vía **31** en la Figura 1).

La versatilidad de los intermedios bromados **24**, **58**, **40** y **27** se ha puesto de manifiesto en esta Memoria. La selección de una secuencia adecuada para la entrada de los sustituyentes permite la preparación en pocos pasos de un buen número de derivados 3-*S*- y 2-*S*-sustituidos. Adicionalmente, la carboxilación en 2 del intermedio **58** (Figura 2) conduce a **20**. Este intermedio, con la posición 2 bloqueada para una metalación ulterior permite la obtención de derivados 2,4-disustituidos (**22**, **18** y **47**). En este caso, el compuesto **47** resulta de la reacción competitiva de metalación de la posición 5 del precursor **22**.

### 2.3. SÍNTESIS DE FURANOS 2-MONOTIOSUSTITUIDOS.

En la Figura 4, se han recogido algunos procesos de preparación de furanos 2-monotiosustituidos vía metalación-sulfenilación de furanos 2(5) no sustituidos.

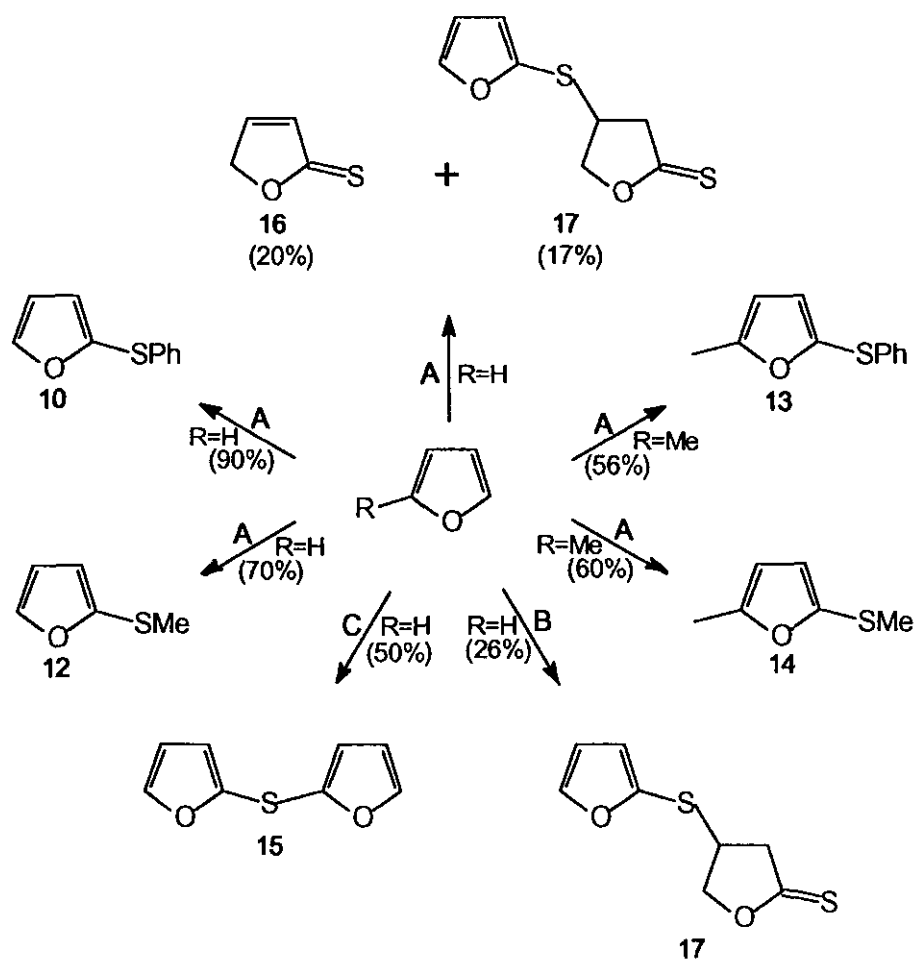
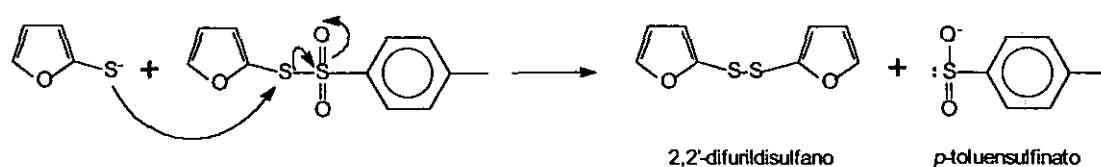


Figura 4. Síntesis de furanos 2-monotiosustituidos (vía metalación-sulfenilación de furanos 2(5)-no sustituidos). Método A: a)  $\text{LiBu}^n/\text{Et}_2\text{O}$ ; b)  $\text{E}^+$ :  $\text{MeSSMe}$ ,  $\text{PhSSPh}$ ,  $\text{S}_8\text{-HCl}$ . Método B: a)  $\text{LiBu}^n/\text{Et}_2\text{O}$ ; b)  $\text{S}_8\text{-K}_3\text{Fe(CN)}_6\text{-HCl}$ . Método C: a)  $\text{LiBu}^n/\text{Et}_2\text{O}$ ; b)  $\text{S}_8\text{-KOH-TosCl}$ .

En este caso el método general de metalación que se siguió supone utilizar *n*-butillitio, y los resultados fueron comparables a aquellos recogidos en las Figuras 1 y 2 con LDA. Algunos aspectos de la aplicación de esta estrategia a la síntesis de 15 y 16, deben ser comentados en este lugar. La metalación del furano con *n*-butillitio en  $\text{Et}_2\text{O}$  a  $-78^\circ\text{C}$  seguido de tratamiento con azufre ( $\text{S}_8$ ) y paralización de la reacción con  $\text{HCl}$  (2N) (Método A, Figura 4), conduce a una

mezcla de productos: **16** (20%), 4-(2-furiltio)-tetrahydro-2-furantonona (**17**, 17%) y **15** (trazas). Si el crudo de reacción, antes de ser aislado, se trata con un conocido oxidante de tioles como es el hexacianoferrato potásico<sup>132</sup> (Método B, Figura 4), se aísla **17** con un 26% de rendimiento. Finalmente, si la mezcla de reacción, después de añadir el azufre, se trata con potasa y posterior adición de cloruro de *p*-toluensulfonilo<sup>133</sup> (Método C, Figura 4), el producto mayoritario es **15** (50%). En este último caso no tiene lugar la formación del producto pretendido, el 2,2'-difurildisulfano, que se formaría por reacción entre el 2-furanotiolato y el *p*-toluensulfonato de *S*-2-furilo según se indica a continuación:

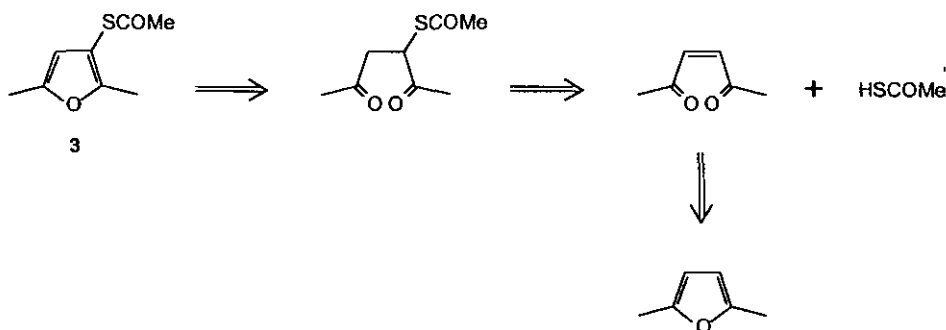


La formación de **17** en este conjunto de ensayos procede por reacción tipo Michael entre el 2-furanotiolato y la 2(5H)-furanotona (**16**). El compuesto **15** procede por reacción del anión 2-furilitio con el *p*-toluensulfonato de *S*-2-furilo en una reacción similar a la referida para la formación del 2,2'-difurildisulfano.

Todos los intermedios de síntesis y productos derivados fueron analizados por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN, además de IR y, en algunos casos, EM, al objeto de evaluar el resultado de la síntesis y proceder a su elucidación estructural.

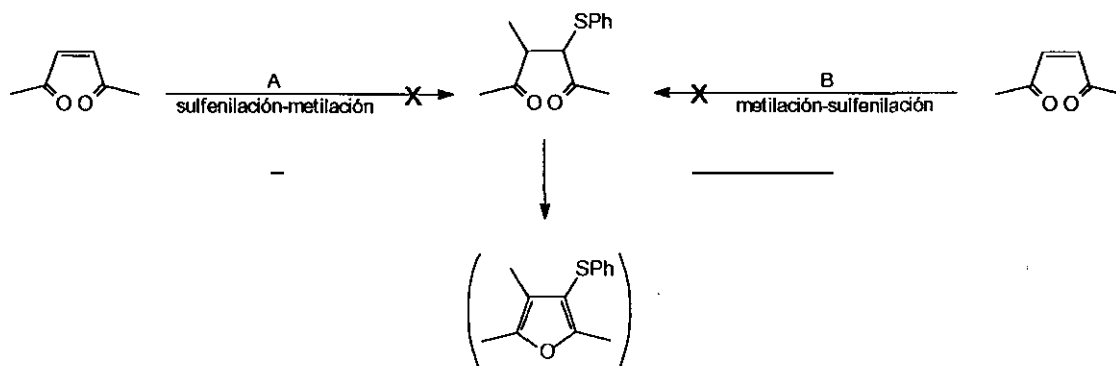
## 2.4. SÍNTESIS DE FURANOS 3-MONOTIOSUSTITUIDOS A PARTIR DE PRECURSORES DE CADENA ABIERTA.

Se han llevado a cabo distintos ensayos de *S*-funcionalización de la posición 3 del 2,5-dimetilfurano utilizando para ello la metodología descrita por Evers *et al.*:<sup>134</sup>



La síntesis de la 3-hexen-2,5-diona se llevó a cabo por oxidación con AMCPB del 2,5-dimetilfurano con rendimientos excelentes (92%). El procedimiento de adición del ácido tioacético da lugar a un aducto (97%) que es ciclado (90%) con acetato de isopropenilo y catálisis de ácido sulfúrico, completando una estrategia muy útil para este tipo de compuestos. La síntesis del derivado benzoilado se realizó, procediendo según Evers *et al.*,<sup>134</sup> a la saponificación del éster y posterior benzoilación con cloruro de benzoilo. En el proceso de saponificación se obtuvo el bis(2,5-dimetil-3,3'-difuril)disulfano (6%) como producto secundario. Todos los productos de síntesis e intermedios fueron plenamente caracterizados por sus espectros de IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN.

Un análisis retrosintético semejante al dado anteriormente para 3, no condujo a ningún resultado cuando se aplicó a la síntesis del 3-feniltio-2,4,5-trimetilfurano:

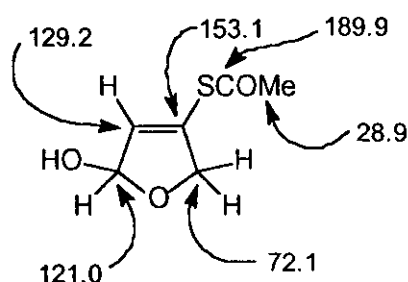
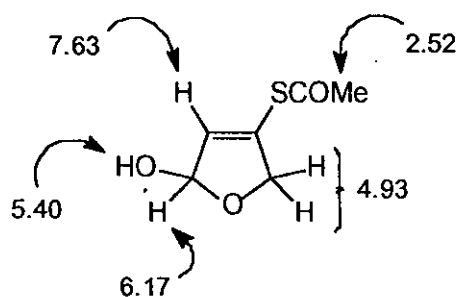
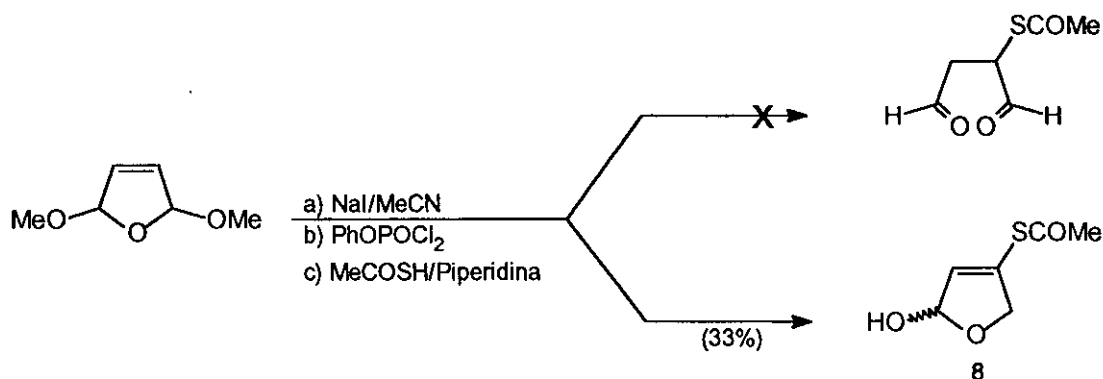




El método denominado A consiste en la utilización de tiofenóxido de cobre (I) en THF/HMPA/quinoleína, seguido de adición de yoduro de metilo. El método denominado B supone la adición de dimetilcuprato de litio en Et<sub>2</sub>O, captura del enolato con cloruro de trimetilsililo y sulfenilación subsiguiente de éste con difenildisulfano en HMPA.

Por otra parte, cuando se pretendió la síntesis del etanotioato de *S*-3-furilo a partir del 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano, un precursor del butenodial, siguiendo el procedimiento descrito por Evers *et al.*,<sup>134</sup> más diversos ensayos referibles a este método, no se obtuvo ningún resultado positivo (ver la sección 5.2.2.1. de la Parte experimental). La inestabilidad del dialdehído en medio ácido y la irreproducibilidad del protocolo descrito por Evers pueden ser la causa de los sucesivos fracasos.

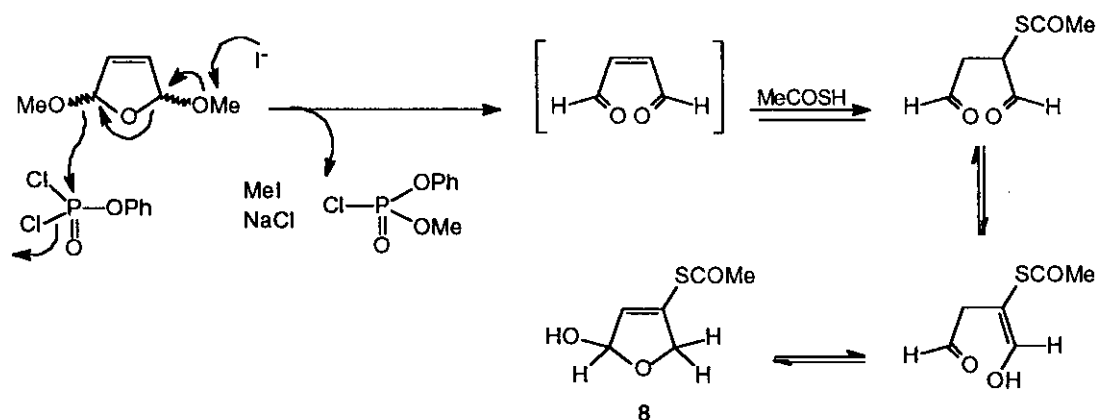
Sin embargo, la apertura en medio neutro del 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano descrita por Hsing-Jang Liu *et al.*,<sup>135</sup> condujo a un precursor del compuesto pretendido, el intermedio **8** (33%) que fue caracterizado por sus datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN.



Así, la señal a 4.93 ppm se ha asignado a los dos protones diastereotópicos, accidentalmente isocronos, que aparecen como dd, midiéndose dos constantes <sup>4</sup>J= 2.2 Hz y <sup>4</sup>J= 1.7 Hz. La señal a 6.17 ppm aparece como un dt

y se miden dos constantes  $^3J = 5.8$  Hz y  $^4J = 2.2$  Hz. Igualmente, la señal a 7.63 ppm aparece como un dt ( $^3J = 5.8$  Hz y  $^4J = 1.7$  Hz). Los datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN son coherentes con esta asignación.

La formación del compuesto **8** puede justificarse, según el siguiente análisis formal:



Los ensayos de deshidratación de **8** con DBN no dieron el furano deseado. Las dificultades inherentes a estas reacciones de eliminación han sido salvadas en otros casos por hidrólisis en MeOH/ácido *d*-canfosulfónico (16 h a temperatura ambiente).<sup>136</sup>

### **3. ESTUDIOS POR RMN DE DERIVADOS FURÁNICOS**

La asignación estructural de todos los compuestos obtenidos se ha llevado a cabo mediante el estudio de los espectros protónicos (300 MHz) y de carbono 13 (75 MHz). En algunos casos se han registrado los espectros de  $^{13}\text{C}$  acoplados para confirmar las asignaciones propuestas.

### 3.1. ESPECTROS DE $^1\text{H}$ -RMN

Las asignaciones de las señales en los espectros protónicos se han llevado a cabo a partir de los desplazamientos químicos observados (Tabla 3), las constantes de acoplamiento vecinal y de largo alcance observadas (Tabla 4) y la integración relativa de las señales, teniendo en cuenta que los desplazamientos químicos de los protones de tipo  $\alpha$  en un anillo de furano son mayores que los del tipo  $\beta$ <sup>137</sup> y que la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinal y de largo alcance varía en el siguiente sentido:<sup>137-141</sup>

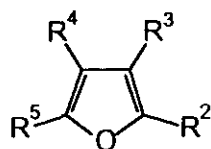
$$^3J_{\text{H}_3,\text{H}_4} > ^3J_{\text{H}_2,\text{H}_3} \geq ^4J_{\text{H}_2,\text{H}_5} > ^4J_{\text{H}_2,\text{H}_4} \approx ^4J_{\text{H}_3,\text{H}_5}$$

Los desplazamientos recogidos en la Tabla 3 para los grupos metilo de los furanos descritos en esta Memoria permiten concluir que los metilos unidos a los carbonos C2 y C5 aparecen sistemáticamente más desapantallados (2.17-2.37 ppm) que los metilos unidos a los carbonos C3 y C4 (1.87-2.13 ppm), lo que puede atribuirse al mayor carácter electronegativo de los carbonos C2 y C5 respecto a los carbonos C3 y C4, debido a la influencia del efecto inductivo  $-I$  del oxígeno furánico.

Las constantes de acoplamiento vecinal  $^3J$  y de largo alcance  $^4J$  entre hidrógenos de tipo furánico (Tabla 4) presentan unos valores que están de acuerdo con la variación general de estas constantes descrita en la bibliografía.<sup>137-141</sup>

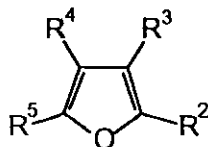
En los furanos metil y etil sustituidos se observan acoplamientos de largo alcance de tipo alílico ( $^4J$ ) y homoalílico ( $^5J$ ) entre los hidrógenos del anillo de furano y los grupos metilo o etilo, y acoplamientos de largo alcance ( $^6J$ ) entre dos grupos metilo adecuadamente dispuestos.

Tabla 3. Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ ) observados ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) para los furanos 3-6, 9-15, 18-36 y 40-61.<sup>a</sup>



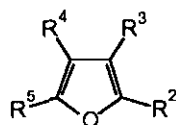
Furano n°	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	H2	H3	H4	H5	Otros sustituyentes
3	Me	SCOMe	H	Me	-	-	5.90	-	2.21 (Me); 2.26 (Me) 2.36 (SCOMe)
4	Me	SH	H	Me	-	-	5.87	-	2.21 (Me); 2.26 (Me); 2.61 (SH)
5	Me	b	H	Me	-	-	5.96	-	2.21 (Me); 2.26 (Me)
6 <sup>c</sup>	Me	SCOPh	H	Me	-	-	5.99	-	2.26 (Me); 2.29 (Me) 7.46 ( $\text{H}_{\text{orto}}$ ); 7.59 ( $\text{H}_{\text{para}}$ ) 8.00 ( $\text{H}_{\text{meta}}$ )
9 <sup>d</sup>	H	SCOMe	H	H	7.55	-	6.43	7.51	2.39 (SCOMe)
10	SPh	H	H	H	-	6.73	6.45	7.55	7.19 (SPh)
11	SPh	H	H	SPh	-	6.74	6.74	-	7.20 (SPh)
12 <sup>e</sup>	SMe	H	H	H	-	6.42	6.36	7.47	2.40 (Me)
13	SPh	H	H	Me	-	6.60	6.06	-	2.31 (Me); 7.19 (SPh)
14	Me	H	H	SMe	-	5.95	6.35	-	2.30 (Me); 2.38 (SMe)
15	f	H	H	H	-	6.61	6.36	7.46	-
18	SPh	H	Me	H	-	6.61	-	7.34	2.04 (Me); 7.20 (SPh)
19	SPh	Me	H	H	-	-	6.39	7.50	2.13 (Me); 7.20 (SPh)
20	$\text{CO}_2\text{H}$	Br	H	H	-	-	6.68	7.60	-
21	$\text{CO}_2\text{H}$	Br	H	SPh	-	-	6.58	-	7.40 (SPh)
22	SPh	H	Br	H	-	6.75	-	7.55	7.23 (SPh)
23	SMe	Br	H	H	-	-	6.47	7.44	2.40 (SMe)
24 <sup>g</sup>	H	Br	Br	H	7.45	-	-	7.45	-
25	SMe	Br	Br	H	-	-	-	7.54	2.45 (SMe)
26	SMe	Br	Br	SMe	-	-	-	-	2.45 (SMe)
27	H	Br	Me	H	7.39	-	-	7.19	1.99 (Me)
28	SMe	Br	Me	H	-	-	-	7.28	1.98 (Me); 2.38 (SMe)
29	H	SH	H	H	7.42	-	6.37	7.39	-
30	H	SPh	H	H	7.60	-	6.43	7.49	7.19 (SPh)
31 <sup>h</sup>	H	SMe	H	H	7.35	-	6.41	7.41	2.35 (SMe)

Tabla 3 (Cont.). Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ ) observados ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) para los furanos 3-6, 9-15, 18-36 y 40-61.<sup>a</sup>



Furano n°	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	H2	H3	H4	H5	Otros sustituyentes
32	H	SCOPh	H	H	7.65	-	6.53	7.58	7.48 ( $\text{H}_{\text{meta}}$ ); 7.61 ( $\text{H}_{\text{para}}$ ) 8.02 ( $\text{H}_{\text{orto}}$ )
33	Me	Br	H	H	-	-	6.33	7.24	2.27 (Me)
34	Me	SPh	H	H	-	-	6.37	7.37	2.34 (Me); 7.17 (SPh)
35	H	Br	SMe	H	7.47	-	-	7.38	2.35 (SMe)
36	H	SMe	SMe	H	7.36	-	-	7.36	2.38 (SMe)
40	Me	Br	Br	Me	-	-	-	-	2.27 (Me)
41	Me	Br	Br	H	-	-	-	7.34	2.32 (Me)
42	Me	Br	SPh	Me	-	-	-	-	2.30 (Me); 2.37 (Me)
43	SMe	H	Br	H	-	6.45	-	7.47	2.41 (SMe)
44	H	Me	SMe	H	7.22	-	-	7.32	2.03 (Me); 2.29 (SMe)
45	H	Et	SMe	H	7.21	-	-	7.31	1.22 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.31 (SMe) 2.45 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )
46	Et	SMe	H	H	-	-	6.36	7.28	1.21 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.27 (SMe) 2.73 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )
47	Me	Br	H	SPh	-	-	6.70	-	2.30 (Me); 7.2 (SPh)
48	SMe	Me	H	H	-	-	6.28	7.40	2.09 (Me); 2.31 (SMe)
49	Et	H	H	SMe	-	5.96	6.36	-	1.23 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.40 (SMe) 2.65 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )
50	SMe	H	Me	H	-	6.29	-	7.24	1.99 (Me); 2.38 (SMe)
51	SMe	Me	Me	H	-	-	-	7.22	1.93 (Me); 2.00 (Me) 2.29 (SMe)
52	Me	SMe	H	H	-	-	6.37	7.27	2.27 (SMe); 2.33 (Me)
53	Me	SMe	Me	H	-	-	-	7.10	2.03 (Me); 2.17 (Me) 2.34 (SMe)
54	Et	SMe	Me	H	-	-	-	7.12	1.20 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2.04 (Me) 2.17 (SMe); 2.75 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )
55	Me	SPh	H	Me	-	-	5.93	-	2.26 (Me); 2.30 (Me); 7.15 (SPh)

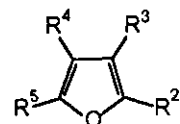
Tabla 3 (Cont.). Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ ) observados ( $\text{CDCl}_3$ ; 300 MHz) para los furanos 3-6, 9-15, 18-36 y 40-61.<sup>a</sup>



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	H2	H3	H4	H5	Otros sustituyentes
56	Et	SPh	H	H	-	-	6.36	7.38	1.19 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) 2.75 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 7.15 (SPh)
57	Me	SMe	H	Me	-	-	5.94	-	2.23 (Me); 2.24 (SMe) 2.28 (Me)
58 <sup>i</sup>	H	Br	H	H	7.43	-	6.45	7.36	-
59	H	Br	Et	H	7.39	-	-	7.18	1.20 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) 2.40 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )
60	Et	Br	H	H	-	-	6.34	7.26	1.21 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ) 2.66 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )
61	Me	Br	Me	Me	-	-	-	-	1.87 (Me); 2.18 (Me); 2.21 (Me)

<sup>a</sup> Datos espectroscópicos descritos en la bibliografía: <sup>b</sup> -S-S-3-(2,5-dimetil)furilo. <sup>c</sup> 6 ( $\text{CDCl}_3$ ):<sup>134</sup> 2.22 (Me); 2.26 (Me); 5.92 (H4); 7.42 ( $\text{H}_{\text{meta}}$  y  $\text{H}_{\text{para}}$ , SPh); 7.95 ( $\text{H}_{\text{orto}}$ , SPh). <sup>d</sup> 9 ( $\text{CDCl}_3$ ):<sup>134</sup> 2.34 (Me); 6.38 (H4); 7.46 (H2 y H5). <sup>e</sup> 12 ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):<sup>142</sup> 6.43 (H3); 6.39 (H4); 7.55 (H5). <sup>f</sup> -S-2-furilo. <sup>g</sup> 24 ( $\text{CDCl}_3$ ):<sup>74</sup> 7.48 (H2 y H5). <sup>h</sup> 31 ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):<sup>74</sup> 7.46 (H2); 6.47 (H4); 7.53 (H5). <sup>i</sup> 58 ( $\text{CDCl}_3$ ):<sup>74</sup> 7.40 (H2); 6.84 (H4); 7.47 (H5); 58 ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):<sup>142</sup> 7.64 (H2); 6.54 (H4); 7.54 (H5).

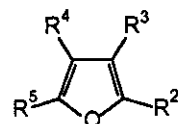
Tabla 4 (Cont.). Constantes de acoplamiento vecinal (Hz) y de largo alcance (Hz) observadas en los furanos 3-6, 9-15, 18-36 y 40-61<sup>a</sup>



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	<sup>4</sup> J <sub>H2,H4</sub>	<sup>4</sup> J <sub>H2,H5</sub>	<sup>3</sup> J <sub>H3,H4</sub>	<sup>4</sup> J <sub>H3,H5</sub>	<sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub>	Otros acoplamientos de largo alcance
23	SMe	Br	H	H	-	-	-	-	2.1	-
27	H	Br	Me	H	-	1.8	-	-	-	<sup>4</sup> J(H5,Me)=-1.2; <sup>5</sup> J(H2,Me)=0.3
28	SMe	Br	Me	H	-	-	-	-	-	<sup>4</sup> J(H5,Me)=-1.2
29	H	SH	H	H	-	1.8	-	-	1.8	-
30	H	SPh	H	H	0.8	1.7	-	-	2.0	-
31	H	SMe	H	H	0.8	1.8	-	-	1.8	-
32	H	SCOPh	H	H	0.8	1.8	-	-	1.8	-
33	Me	Br	H	H	-	-	-	-	2.1	<sup>5</sup> J(H4,Me)= <sup>5</sup> J(H5,Me)=0.5
34	Me	SPh	H	H	-	-	-	-	2.0	<sup>5</sup> J(H4,Me)= <sup>5</sup> J(H5,Me)=0.4
35	H	Br	SMe	H	-	1.5	-	-	-	-
41	Me	Br	Br	H	-	-	-	-	-	<sup>5</sup> J(H5,Me)=0.3
43	SMe	H	Br	H	-	-	-	0.9	-	-
44	H	Me	SMe	H	-	1.6	-	-	-	<sup>4</sup> J(H2,Me)=-1.2; <sup>5</sup> J(H5,Me)=0.4
45	H	Et	SMe	H	-	1.8	-	-	-	<sup>4</sup> J(H2,Et)=-1.2
46	Et	SMe	H	H	-	-	-	-	1.8	-

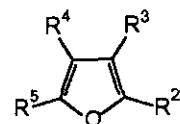


Tabla 4. Constantes de acoplamiento vecinal (Hz) y de largo alcance (Hz) observadas en los furanos 3-6, 9-15, 18-36 y 40-61<sup>a</sup>

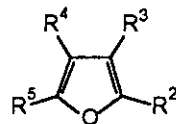


Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	<sup>4</sup> J <sub>H2,H4</sub>	<sup>4</sup> J <sub>H2,H5</sub>	<sup>3</sup> J <sub>H3,H4</sub>	<sup>4</sup> J <sub>H3,H5</sub>	<sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub>	Otros acoplamientos de largo alcance
3	Me	SCOMe	H	Me	-	-	-	-	-	<sup>4</sup> J(H4,Me)=-0.6
5	Me	b	H	Me	-	-	-	-	-	<sup>4</sup> J(H4,Me)=-1.1 <sup>5</sup> J(H4,Me)= <sup>6</sup> J(Me,Me)=0.5
6	Me	SCOPh	H	Me	-	-	-	-	-	<sup>3</sup> J(H <sub>para</sub> ,H <sub>meta</sub> )=7.5 <sup>4</sup> J(H <sub>para</sub> ,H <sub>orto</sub> )=1.5
9 <sup>c</sup>	H	SCOMe	H	H	0.8	1.7	-	-	1.7	-
10	SPh	H	H	H	-	-	3.3	0.8	2.1	-
12	SMe	H	H	H	-	-	3.3	1.0	2.0	-
13	SPh	H	H	Me	-	-	3.0	-	-	<sup>4</sup> J(H4,Me)=-1.0; <sup>5</sup> J(H3,Me)=0.4
14	Me	H	H	SMe	-	-	3.3	-	-	<sup>4</sup> J(H3,Me)=-1.2; <sup>5</sup> J(H4,Me)=0.3
15	-S-2-furilo	H	H	H	-	-	3.2	1.0	2.1	-
18	SPh	H	Me	H	-	-	-	1.1	-	<sup>4</sup> J(H5,Me)=-1.1; <sup>4</sup> J(H3,Me)=-0.5
19	SPh	Me	H	H	-	-	-	-	1.9	<sup>5</sup> J(H5,Me)=0.5
20	CO <sub>2</sub> H	Br	H	H	-	-	-	-	1.8	-
22	SPh	H	Br	H	-	-	-	1.2	-	-

Tabla 4 (Cont.). Constantes de acoplamiento vecinal (Hz) y de largo alcance (Hz) observadas en los furanos 3-6, 9-15, 18-36 y 40-61<sup>a</sup>



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	<sup>4</sup> J <sub>H2,H4</sub>	<sup>4</sup> J <sub>H2,H5</sub>	<sup>3</sup> J <sub>H3,H4</sub>	<sup>4</sup> J <sub>H3,H5</sub>	<sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub>	Otros acoplamientos de largo alcance
47	Me	Br	H	SPh	-	-	-	-	-	<sup>5</sup> J(H4,Me)=0.6
48	SMe	Me	H	H	-	-	-	-	1.9	<sup>4</sup> J(H4,Me)= <sup>5</sup> J(H5,Me)=0.5
49	Et	H	H	SMe	-	-	3.0	-	-	<sup>4</sup> J(H3,CH <sub>2</sub> )=-1.1 <sup>5</sup> J(H4,CH <sub>2</sub> )=0.3
50	SMe	H	Me	H	-	-	-	1.2	-	<sup>4</sup> J(H5,Me)=-1.2; <sup>4</sup> J(H3,Me)=0.3
51	SMe	Me	Me	H	-	-	-	-	-	<sup>4</sup> J(H5,Me)=-1.2; <sup>5</sup> J(H5,Me)=0.6
52	Me	SMe	H	H	-	-	-	-	2.0	<sup>5</sup> J(H4,Me)= <sup>5</sup> J(H5,Me)=0.4
53	Me	SMe	Me	H	-	-	-	-	-	<sup>4</sup> J(H5,Me)=-1.2; <sup>5</sup> J(H5,Me)=0.5
54	Et	SMe	Me	H	-	-	-	-	-	<sup>4</sup> J(H5,Me)=-1.2
55	Me	SPh	H	Me	-	-	-	-	-	<sup>4</sup> J(H4,Me)=-1.2; <sup>5</sup> J(H4,Me)= <sup>6</sup> J(Me,Me)=0.5
56	Et	SPh	H	H	-	-	-	-	1.8	<sup>5</sup> J(H4,CH <sub>2</sub> )=0.5
57	Me	SMe	H	Me	-	-	-	-	-	<sup>4</sup> J(H4,Me)=-1.1 <sup>5</sup> J(H4,Me)= <sup>6</sup> J(Me,Me)=0.5
58	H	Br	H	H	0.8	1.6	-	-	2.1	-
59	H	Br	Et	H	-	1.2	-	-	-	<sup>4</sup> J(H5,CH <sub>2</sub> )=-1.2

Tabla 4 (Cont.). Constantes de acoplamiento vecinal (Hz) y de largo alcance (Hz) observadas en los furanos 3-6, 9-15, 18-36 y 40-61<sup>a</sup>

Furano n <sup>o</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	<sup>4</sup> J <sub>H2,H4</sub>	<sup>4</sup> J <sub>H2,H5</sub>	<sup>3</sup> J <sub>H3,H4</sub>	<sup>4</sup> J <sub>H3,H5</sub>	<sup>3</sup> J <sub>H4,H5</sub>	Otros acoplamientos de largo alcance
60	Et	Br	H	H	-	-	-	-	2.1	-
61	Me	Br	Me	Me	-	-	-	-	-	<sup>6</sup> J(Me,Me)=0.6

<sup>a</sup> Constantes de acoplamiento descritas en la bibliografía: <sup>b</sup> -S-S-3-(2,5-dimetil)furilo. <sup>c</sup> 9 (CDCl<sub>3</sub>). <sup>134</sup>3J(H4,H5)=1.0 Hz.

### 3.1.1. Acoplamientos alílicos ( $^4J$ )

En el caso de los acoplamientos alílicos ( $^4J$ ) se pueden tipificar tres disposiciones generales A, B y C que tienen en cuenta las posiciones relativas del hidrógeno y del grupo metilo o etilo implicados en el acoplamiento (Figura 5).

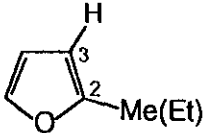
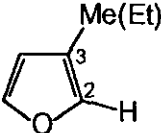
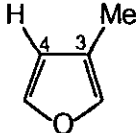
		
A	B	C
7 casos	10 casos	3 casos
$^4J$ (Hz)    -0.6/-1.2	$^4J$ (Hz)    -1.1/-1.2	$^4J$ (Hz)    -0.3/-0.5

Figura 5. Disposiciones generales para los acoplamientos alílicos ( $^4J$ ) entre hidrógenos furánicos y grupos metilo o etilo observados en los furanos alquilsustituídos.

Los acoplamientos alílicos observados para los furanos descritos en esta Memoria son del mismo orden de magnitud que las constantes de acoplamiento alílico recogidas en la bibliografía para el 2-metilfurano,<sup>143</sup> 3-metilfurano<sup>143,144</sup> y 2,3-dimetilfurano.<sup>144</sup>

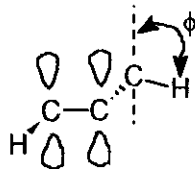
De acuerdo con la interpretación teórica sobre la magnitud y signo de los acoplamientos alílicos ( $^4J$ ) comúnmente aceptada en la bibliografía,<sup>145</sup> la magnitud del acoplamiento es la suma algebraica de una contribución  $\sigma$  ( $^4J_\sigma$ ) de signo positivo y de una contribución  $\pi$  ( $^4J_\pi$ ) de signo negativo. Como  $^4J_\pi$  suele ser mayor que  $^4J_\sigma$ , el signo de  $^4J$  suele ser negativo.

$$^4J(\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H}) \propto ^4J_\sigma + ^4J_\pi < 0 \quad (1)$$

La contribución de tipo  $\pi$  ( $^4J_\pi$ ) es la responsable del signo negativo de la constante de acoplamiento ya que es directamente proporcional a las constantes de acoplamiento hiperfino en resonancia de spin electrónico, a (ecuación 2), implicadas en el fragmento alílico considerado.<sup>145</sup>

$$^4J_\pi \propto a(\cdot\text{C}-\text{H}) \times a(\cdot\text{C}-\text{C}-\text{H}) \quad (2)$$

Dado que  $a(\text{C-H}) = -65 \times 10^6 \text{ Hz}$  y  $a(\text{C-C-H}) = 150 \times 10^6 \cos^2 \phi \text{ Hz}$ , la constante de acoplamiento alílico tiene signo negativo y presenta una dependencia con el ángulo de torsión  $\phi$ :<sup>145</sup>



Para las tres disposiciones generales A, B y C tipificadas en la Figura 5, la contribución torsional de tipo  $\pi$ ,  $a(\text{C-C-H})$ , tiene que ser del mismo orden en los tres casos porque el metilo tiene rotación libre y la disposición relativa del hidrógeno y del grupo alquilo siempre es *cis*. Por ello, la menor magnitud observada para los acoplamientos alílicos en la disposición de tipo C en comparación con las disposiciones A y B tiene que deberse a un mayor peso de la contribución de tipo  $\sigma$  ( $^4J_{\sigma}$ ) en la situación C respecto a las otras dos disposiciones, debido al mayor carácter  $\sigma$  del enlace C3-C4 del anillo de furano respecto al enlace C2-C3. En consecuencia, el incremento del peso de la contribución de tipo  $\sigma$  ( $^4J_{\sigma}$ ) se refleja en una disminución de la magnitud del acoplamiento alílico.

### 3.1.2. Acoplamientos homoalílicos ( $^5J$ ).

Los acoplamientos homoalílicos  $^5J$  observados en los furanos metil o etilsustituídos entre un hidrógeno del anillo de furano y un grupo metilo o etilo tienen una menor magnitud que los acoplamientos alílicos. Para estos acoplamientos  $^5J$  se pueden tipificar tres disposiciones generales D, E y F, si se tienen en cuenta las disposiciones relativas del hidrógeno y del grupo metilo o etilo implicados en el acoplamiento (Figura 6).

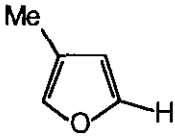
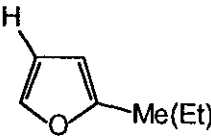
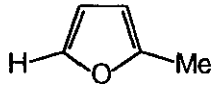
			
	D	E	F
	5 casos	13 casos	5 casos
$^5J$ (Hz)	0.3 - 0.6	0.3 - 0.6	0.3 - 0.5

Figura 6. Disposiciones generales para los acoplamientos homoalílicos ( $^5J$ ) entre hidrógenos furánicos y grupos metilo o etilo observados en los furanos alquilsustituídos.

De acuerdo con los resultados experimentales observados no hay diferencias significativas en la magnitud del acoplamiento homoalílico con la disposición relativa de los núcleos implicados (Tabla 4; Figura 6). Según la interpretación teórica propuesta en la bibliografía,<sup>145</sup> las constantes de acoplamiento homoalílico son positivas porque tanto la contribución  $\sigma$ ,  $^5J_{\sigma}$ , como la contribución  $\pi$ ,  $^5J_{\pi}$ , tienen signo positivo.

### 3.1.3. Acoplamientos de largo alcance ( $^6J$ ).

En los furanos 2,5-dimetilsustituídos (5, 55, 57 y 61) se han observado acoplamientos de largo alcance,  $^6J$ , a través de seis enlaces entre los hidrógenos de los grupos metilo. De acuerdo con la estructura de los furanos descritos en esta Memoria existen cuatro disposiciones generales, G - J (Figura 7), para tipificar las posiciones relativas de los grupos metilo.

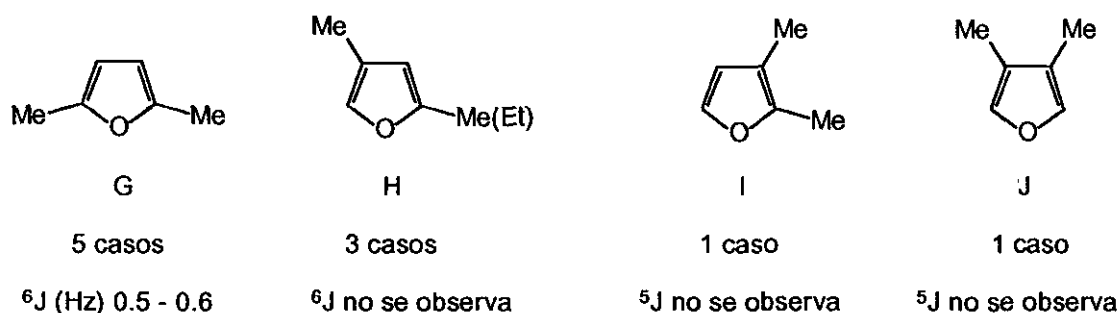
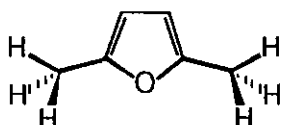


Figura 7. Disposiciones generales para los acoplamientos de largo alcance ( $^5J$  y  $^6J$ ) entre hidrógenos de grupos metilo observados en los furanos dimetilsustituídos.

De acuerdo con los resultados experimentales recogidos en la Tabla 4 y Figura 7, es evidente que la única disposición relativa adecuada entre los dos grupos metilo para que se observe el acoplamiento es la disposición G ya que es la única en la que los enlaces  $\sigma$  implicados en la transmisión del acoplamiento pueden adoptar una disposición en zig-zag o W.<sup>145</sup>



### 3.2. ESPECTROS DE $^{13}\text{C}$ -RMN

Las asignaciones de las señales observadas en los espectros de  $^{13}\text{C}$  se han llevado a cabo a partir de los desplazamientos químicos observados (Tabla 5), las constantes de acoplamiento observadas (Tabla 6) y la intensidad relativa de las señales observadas en los espectros registrados con desacoplamiento protónico de banda ancha, teniendo en cuenta que los desplazamientos químicos de los carbonos de tipo  $\alpha$  en un anillo de furano son mayores que los de tipo  $\beta$ <sup>142,146,147</sup> y que la magnitud de las constantes de acoplamiento  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$  varía en el siguiente sentido:<sup>142,146,147</sup>

$$\begin{aligned} &^1J(\text{C2},\text{H2}) \approx ^1J(\text{C5},\text{H5}) > ^1J(\text{C3},\text{H3}) \approx ^1J(\text{C4},\text{H4}) > > ^2J(\text{C4},\text{H5}) > ^2J(\text{C5},\text{H4}) \\ &> ^3J(\text{C5},\text{H3}) \approx ^3J(\text{C5},\text{H2}) > ^3J(\text{C2},\text{H4}) \approx ^3J(\text{C3},\text{H5}) \geq ^3J(\text{C2},\text{H5}) \geq ^3J(\text{C4},\text{H2}) > \\ &^2J(\text{C3},\text{H4}) \geq ^2J(\text{C4},\text{H3}) \end{aligned} \quad (3)$$

De acuerdo con los valores recogidos en la Tabla 6 para las constantes de acoplamiento geminal y vecinal  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$  en las que están implicados hidrógenos del anillo de furano, se pueden calcular unos valores medios para dichas constantes que han sido incluidos en la Tabla 7. A partir de estos valores medios se puede establecer la siguiente variación general para los acoplamientos geminal y vecinal:

$$\begin{aligned} &^2J(\text{C4},\text{H5}) > ^2J(\text{C3},\text{H2}) > ^2J(\text{C5},\text{H4}) > ^2J(\text{C2},\text{H3}) > ^3J(\text{C2},\text{H4}) \geq ^3J(\text{C5},\text{H2}) > \\ &^3J(\text{C5},\text{H3}) \approx ^3J(\text{C2},\text{H5}) \approx ^2J(\text{C3},\text{H4}) \approx ^3J(\text{C3},\text{H5}) > ^3J(\text{C4},\text{H2}) > ^2J(\text{C4},\text{H3}) \end{aligned} \quad (4)$$

Esta variación general coincide cualitativamente con la descrita en la bibliografía para furanos monosustituídos.<sup>142,146,147</sup> Sin embargo, se observan algunas diferencias significativas que se pueden atribuir a la presencia de varios sustituyentes en el anillo de furano cuya influencia sobre la magnitud de estos acoplamientos no puede evaluarse claramente. No obstante, a partir de la variación general observada para estos acoplamientos  $^2J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  y  $^3J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- a) Con excepción de las constantes  $^2J(\text{C3},\text{H4})$  y  $^2J(\text{C4},\text{H3})$ , los acoplamientos geminales son mayores que los acoplamientos vecinales.



b) La pequeña magnitud de los acoplamientos geminales  $^2J(C3,H4)$  y  $^2J(C4,H3)$  se puede atribuir al hecho de que son los únicos acoplamientos de tipo geminal que se transmiten a través del enlace C3-C4 que es el de mayor longitud del anillo de furano.<sup>19,148</sup>

c) La mayor magnitud de los acoplamientos geminales  $^2J(C4,H5)$  y  $^2J(C3,H2)$  en comparación con las constantes  $^2J(C5,H4)$  y  $^2J(C2,H3)$  puede atribuirse al hecho de que en los dos últimos acoplamientos el carbono implicado está directamente unido al oxígeno del furano, mientras que en los dos primeros el oxígeno está unido al carbono que posee al hidrógeno implicado en el acoplamiento. En consecuencia, la influencia de la electronegatividad del oxígeno es mayor en los acoplamientos  $^2J(C5,H4)$  y  $^2J(C2,H3)$  que en las constantes  $^2J(C4,H5)$  y  $^2J(C3,H2)$ . Esta influencia está de acuerdo con el hecho descrito en la bibliografía de que en los heterociclos pentagonales con un único heteroátomo anular un aumento de la electronegatividad del sustituyente unido al carbono implicado en el acoplamiento provoca una disminución de las constantes de acoplamiento.<sup>142</sup>

d) Para los acoplamientos de tipo vecinal se cumple, con la única excepción de la constante  $^3J(C5,H2)$ , el hecho también descrito en la bibliografía<sup>19</sup> de que la presencia de un heteroátomo dentro del camino del acoplamiento provoca una disminución de la constante, mientras que un heteroátomo unido directamente al carbono implicado en el enlace provoca un aumento en la magnitud del acoplamiento.

e) Por último, las constantes vecinales más pequeñas son aquellas en las que el carbono implicado en el acoplamiento forman parte del enlace C3-C4 del anillo de furano.

De acuerdo con los valores recogidos en la Tabla 6 se pueden tipificar tres disposiciones generales K, L y M para los acoplamientos vecinales entre carbonos del anillo de furano e hidrógenos de grupos metilo o del grupo metileno de restos etilo (Figura 8).

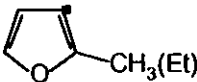
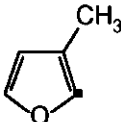
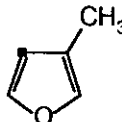
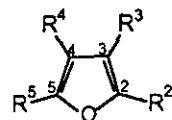
			
	K	L	M
	5 casos	7 casos	4 casos
Entorno (Hz)	3.4-3.8	6.0-6.2	4.5-6.3
Valor promedio (Hz)	3.5	6.1	5.1

Figura 8. Disposiciones generales para los acoplamientos vecinales entre carbonos furánicos e hidrógenos de grupos metilo observados en furanos alquilsustituídos.

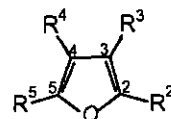
La variación  ${}^3J_L > {}^3J_M > {}^3J_K$  observada para estos acoplamientos es totalmente razonable si se tiene en cuenta que un heteroátomo directamente unido al carbono implicado en el acoplamiento (disposición de tipo L) provoca un aumento de la constante de acoplamiento,<sup>19</sup> y que la presencia de un sustituyente electronegativo (disposición de tipo K) provoca una disminución del acoplamiento vecinal.<sup>142</sup>

Tabla 5. Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ ) observados ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) para los furanos 3-6, 9, 10, 12-15, 20-28, 30-36, 40-42, 44, 46, 49-55, 57, 58 y 61<sup>a</sup>



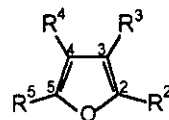
Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C2	C3	C4	C5	Otros sustituyentes
3	Me	SCOMe	H	Me	154.1	104.3	110.0	150.4	11.6 (Me); 13.3 (Me); 29.4 (SCOMe); 194.3 (CO)
4	Me	SH	H	Me	151.7	102.2	111.2	149.7	11.5 (Me); 13.2 (Me)
5	Me	<sup>b</sup>	H	Me	155.0	112.9	110.0	150.2	11.2 (Me); 13.3 (Me)
6	Me	SCOPh	H	Me	154.7	103.2	110.4	150.6	11.8 (Me); 13.4 (Me); 127.3 (C <sub>orto</sub> ); 128.5 (C <sub>meta</sub> ); 133.4 (C <sub>para</sub> ) 136.3 (C <sub>ipso</sub> ); 199.8 (CO)
9	H	SCOMe	H	H	145.7	109.5	114.1	143.8	29.8 (Me); 163.7 (CO)
10	SPh	H	H	H	142.9	119.4	111.7	146.4	126.2 (C <sub>para</sub> ); 127.3 (C <sub>meta</sub> ); 128.9 (C <sub>orto</sub> ); 136.9 (C <sub>ipso</sub> )
12	SMe	H	H	H	147.2	114.1	111.3	144.7	18.7 (Me)
13	SPh	H	H	Me	140.1	121.1	108.0	156.7	13.9 (Me); 125.9 (C <sub>para</sub> ); 126.9 (C <sub>meta</sub> ); 128.9 (C <sub>orto</sub> ); 136.9 (C <sub>ipso</sub> )
14	Me	H	H	SMe	154.9	107.5	116.2	144.5	13.8 (Me); 19.5 (SMe)
15	-S-2-furilo	H	H	H	142.7	116.7	111.5	145.6	-
20	CO <sub>2</sub> H	Br	H	H	140.2	111.0	117.3	146.8	162.8 (CO <sub>2</sub> H)
21	CO <sub>2</sub> H	Br	H	SPh	142.0	111.4	120.6	152.8	128.4 (C <sub>para</sub> ); 129.5 (C <sub>meta</sub> ); 131.3 (C <sub>orto</sub> ); 131.9 (C <sub>ipso</sub> ); 161.8 (CO <sub>2</sub> H)
22	SPh	H	Br	H	142.3	121.3	100.5	144.5	126.8 (C <sub>para</sub> ); 128.1 (C <sub>orto</sub> ); 128.3 (C <sub>meta</sub> ); 134.8 (C <sub>ipso</sub> )
23	SMe	Br	H	H	145.6	106.2	115.0	144.9	17.9 (SMe)

Tabla 5 (Cont.). Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ ) observados ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) para los furanos 3-6, 9, 10, 12-15, 20-28, 30-36, 40-42, 44, 46, 49-55, 57, 58 y 61<sup>a</sup>



Furano nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C2	C3	C4	C5	Otros sustituyentes
24	H	Br	Br	H	141.4	103.8	103.8	141.4	-
25	SMe	Br	Br	H	146.7	109.5	104.6	142.9	17.7 (SMe)
26	SMe	Br	Br	SMe	148.0	109.7	109.7	148.0	17.6 (SMe)
27	H	Br	Me	H	140.6	103.4	120.7	139.5	8.4 (Me)
28	SMe	Br	Me	H	144.9	110.0	122.6	141.1	9.3 (Me); 17.9 (SMe)
30	H	SPh	H	H	146.0	113.8	114.5	144.1	125.6 (C <sub>para</sub> ); 127.1 (C <sub>meta</sub> ); 128.8 (C <sub>orto</sub> ); 137.2 (C <sub>ipso</sub> )
31	H	SMe	H	H	140.9	118.7	112.2	143.3	18.2 (SMe)
32	H	SCOPh	H	H	146.0	108.6	114.3	143.7	127.3 (C <sub>orto</sub> ); 128.6 (C <sub>meta</sub> ); 133.6 (C <sub>para</sub> ); 136.1 (C <sub>ipso</sub> ); 189.4 (CO)
33	Me	Br	H	H	149.3	96.0	113.5	140.8	11.6 (Me)
34	Me	SPh	H	H	156.7	107.6	115.3	141.1	11.7 (Me); 125.0 (C <sub>para</sub> ); 126.0 (C <sub>meta</sub> ); 128.7 (C <sub>orto</sub> ); 137.9 (C <sub>ipso</sub> )
35	H	Br	SMe	H	141.7	104.8	120.3	143.0	18.1 (SMe)
36	H	SMe	SMe	H	142.6	128.7	128.7	142.6	17.9 (SMe)
40	Me	Br	Br	Me	147.5	99.7	99.7	147.5	12.6 (Me)
41	Me	Br	Br	H	150.3	100.1	103.6	138.9	12.3 (Me)
42	Me	Br	SPh	Me	147.9	103.0	110.8	155.7	12.3 (Me); 12.5 (Me); 125.3 (C <sub>para</sub> ); 126.2 (C <sub>meta</sub> ); 128.7 (C <sub>orto</sub> ) 136.8 (C <sub>ipso</sub> )

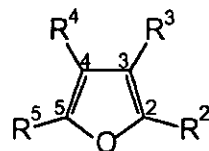
Tabla 5 (Cont.). Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$ ) observados ( $\text{CDCl}_3$ ; 75 MHz) para los furanos 3-6, 9, 10, 12-15, 20-28, 30-36, 40-42, 44, 46, 49-55, 57, 58 y 61<sup>a</sup>



Furano: n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C2	C3	C4	C5	Otros sustituyentes
44	H	Me	SMe	H	140.0	119.7	121.8	142.4	7.9 (Me); 18.4 (SMe)
46	Et	SMe	H	H	158.0	111.2	113.8	140.4	12.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 19.4 ( $\text{CH}_2$ ); 19.5 (SMe)
49	Et	H	H	SMe	160.6	105.7	115.9	144.6	11.8 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 19.4 (SMe); 21.6 ( $\text{CH}_2$ )
50	SMe	H	Me	H	146.9	116.7	121.6	141.4	9.6 (Me); 18.7 (SMe)
51	SMe	Me	Me	H	142.5	125.8	121.7	140.6	8.4 (Me-C4); 8.5 (Me-C3); 18.8 (SMe)
52	Me	SMe	H	H	153.1	112.1	113.8	140.4	11.6 (Me); 19.2 (SMe)
53	Me	SMe	Me	H	155.0	113.2	123.1	136.9	8.5 (Me-C4); 12.0 (Me-C2); 19.1 (SMe)
54	Et	SMe	Me	H	160.0	112.3	123.1	137.0	8.5 (Me-C4); 12.8 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 19.6 (SMe); 19.9 ( $\text{CH}_2$ )
55	Me	SPh	H	Me	154.9	107.6	110.8	150.6	11.7 (Me-C2); 13.5 (Me-C5); 124.9 ( $\text{C}_{\text{para}}$ ); 126.0 ( $\text{C}_{\text{meta}}$ ); 128.7 ( $\text{C}_{\text{orto}}$ ) 138.2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ )
57	Me	SMe	H	Me	149.9	112.3	109.4	151.2	11.6 (Me-C2); 13.4 (Me-C5); 19.3 (SMe)
58	H	Br	H	H	140.9	99.5	113.2	143.4	-
61	Me	Br	Me	Me	145.7	99.6	114.7	145.0	9.0 (Me-C4); 11.7 (Me-C5); 11.9 (Me-C2)

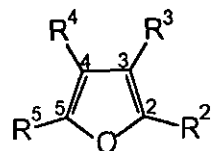
<sup>a</sup> Desplazamientos químicos descritos en la bibliografía: 12 ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):<sup>142</sup> 148.4 (C2), 114.8 (C3), 112.1 (C4), 145.8 (C5); 31 ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):<sup>142</sup> 141.9 (C2), 120.2 (C3), 113.2 (C4), 144.8 (C5); 58 ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):<sup>142</sup> 142.2 (C2), 100.2 (C3), 114.0 (C4), 145.0 (C5). <sup>b</sup> -S-S-3-(2,5-dimetil)furilo.

Tabla 6. Constantes de acoplamiento  ${}^nJ({}^{13}\text{C}, {}^1\text{H})$  (Hz) observadas en los furanos 9, 14, 15, 20, 23, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 35, 42, 44, 46, 49-55, 57 y 58.



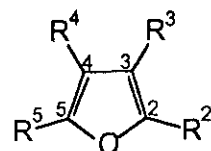
Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C2	C3	C4	C5	Otros acoplamientos
9	H	SCOMe	H	H	${}^1J=207.5$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H4})=$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H5})=6.0$	${}^2J(\text{C3}, \text{H4})=7.1$ ${}^2J(\text{C3}, \text{H2})=12.6$ ${}^3J(\text{C3}, \text{H5})=3.0$	${}^1J=180.3$ ${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=13.1$ ${}^3J(\text{C4}, \text{H2})=5.0$	${}^1J=204.5$ ${}^2J(\text{C5}, \text{H4})=11.1$ ${}^3J(\text{C5}, \text{H2})=7.0$	${}^1J=129.7(\text{Me})$
14	Me	H	H	SMe	m	${}^1J=173.9$ ${}^2J(\text{C3}, \text{H4})=$ ${}^3J(\text{C3}, \text{Me})=3.8$	${}^1J=175.8$ ${}^2J(\text{C4}, \text{H3})=4.6$	m	${}^1J(\text{Me})=128.6$ ${}^1J(\text{SMe})=140.3$
15	-S-2-furilo	H	H	H	${}^2J(\text{C2}, \text{H3})=$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H4})=$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H5})=8.4$	${}^1J=179.3$ ${}^2J(\text{C3}, \text{H4})=5.5$ ${}^3J(\text{C3}, \text{H5})=3.6$	${}^1J=176.2$ ${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=13.1$ ${}^3J(\text{C4}, \text{H2})=4.0$	${}^1J=203.5$ ${}^2J(\text{C5}, \text{H4})=10.1$ ${}^3J(\text{C5}, \text{H2})=8.1$	-
20	CO <sub>2</sub> H	Br	H	H	m	${}^2J(\text{C3}, \text{H4})=8.1$	${}^1J=184.3$ ${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=13.1$	${}^1J=207.5$ ${}^2J(\text{C5}, \text{H4})=10.0$	-
23	SMe	Br	H	H	${}^3J(\text{C2}, \text{Me})=$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H4})=$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H5})=5.5$	${}^3J(\text{C3}, \text{H5})=8.1$	${}^1J=181.3$ ${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=13.1$	${}^1J=206.0$ ${}^2J(\text{C5}, \text{H4})=9.6$	${}^1J(\text{SMe})=141.7$
25	SMe	Br	Br	H	${}^3J(\text{C2}, \text{H5})=$ ${}^3J(\text{C2}, \text{Me})=5.5$	${}^3J(\text{C3}, \text{H5})=6.1$	${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=10.1$	${}^1J=212.6$	${}^1J(\text{SMe})=141.7$

Tabla 6 (Cont.). Constantes de acoplamiento  ${}^nJ({}^{13}\text{C}, {}^1\text{H})$  (Hz) observadas en los furanos 9, 14, 15, 20, 23, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 35, 42, 44, 46, 49-55, 57 y 58.



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C2	C3	C4	C5	Otros acoplamientos
27	H	Br	Me	H	${}^1J=208.0$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H5})=5.5$	${}^2J(\text{C3}, \text{H2})=9.8$ ${}^3J(\text{C3}, \text{H5})=8.0$ ${}^3J(\text{C3}, \text{Me})=5.0$	${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=12.5$ ${}^2J(\text{C4}, \text{Me})=$ ${}^3J(\text{C4}, \text{H2})=7.0$	${}^1J=202.5$ ${}^3J(\text{C5}, \text{H2})=6.0$	${}^1J(\text{SMe})=128.3$
28	SMe	Br	Me	H	${}^3J(\text{C2}, \text{H5})=$ ${}^3J(\text{C2}, \text{SMe})=5.0$	${}^3J(\text{C3}, \text{H5})=7.8$ ${}^3J(\text{C3}, \text{Me})=4.7$	${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=12.8$ ${}^2J(\text{C4}, \text{Me})=6.5$	${}^1J=203.7$ ${}^3J(\text{C5}, \text{Me})=6.0$	${}^1J(\text{Me})=128.6$ ${}^1J(\text{SMe})=141.4$
30	H	SPh	H	H	${}^1J=206.1$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H4})=6.0$	${}^2J(\text{C3}, \text{H2})=12.1$ ${}^2J(\text{C3}, \text{H4})=7.1$ ${}^3J(\text{C3}, \text{H5})=2.5$	${}^1J=178.3$ ${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=13.1$ ${}^3J(\text{C4}, \text{H2})=5.1$	${}^1J=204.5$ ${}^2J(\text{C5}, \text{H4})=10.1$ ${}^3J(\text{C5}, \text{H2})=7.0$	$C_{\text{para}}: {}^1J=161.5; {}^2J=7.1$ $C_{\text{meta}}: {}^1J=162.5; {}^2J=6.3$ $C_{\text{orto}}: {}^1J=161.2; {}^2J=6.1$ $C_{\text{ipso}}: {}^2J=8.1$
31	H	SMe	H	H	${}^1J=204.5$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H4})=$ ${}^3J(\text{C2}, \text{H5})=6.0$	m	${}^1J=177.3$ ${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=13.1$ ${}^3J(\text{C4}, \text{H2})=5.1$	${}^1J=203.4$ ${}^2J(\text{C5}, \text{H4})=10.1$ ${}^3J(\text{C5}, \text{H2})=7.1$	${}^1J(\text{SMe})=134.0$
33	Me	Br	H	H	m	${}^2J(\text{C3}, \text{H4})=7.6$ ${}^3J(\text{C3}, \text{H5})=3.5$	${}^1J=179.3$ ${}^2J(\text{C4}, \text{H5})=13.1$	${}^1J=205.0$ ${}^2J(\text{C5}, \text{H4})=9.6$	${}^1J(\text{Me})=128.9$

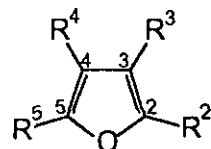
Tabla 6 (Cont.). Constantes de acoplamiento  $^nJ(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  (Hz) observadas en los furanos 9, 14, 15, 20, 23, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 35, 42, 44, 46, 49-55, 57 y 58.



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C2	C3	C4	C5	Otros acoplamientos
35	H	Br	SMe	H	$^1J=210.5$ $^3J(\text{C2}, \text{H5})=6.0$	$^2J(\text{C3}, \text{H2})=11.1$ $^3J(\text{C3}, \text{H5})=8.0$	$^2J(\text{C4}, \text{H5})=12.1$ $^3J(\text{C4}, \text{H2})=$ $^3J(\text{C4}, \text{Me})=5.0$	$^1J=208.5$ $^3J(\text{C5}, \text{H2})=6.0$	$^1J(\text{SMe})=140.4$
42	Me	Br	SPh	Me	m	m	m	m	$C_{orto}$ : $^1J=160.6$ ; $^2J=7.6$ $C_{meta}$ : $^1J=161.9$ ; $^2J=6.6$ $C_{para}$ : $^1J=162.2$ ; $^2J=7.1$
44	H	Me	SMe	H	$^1J=199.6$ $^3J(\text{C2}, \text{H5})=$ $^3J(\text{C2}, \text{Me})=6.0$	$^2J(\text{C3}, \text{H2})=$ $^3J(\text{C3}, \text{H5})=11.6$ $^2J(\text{C3}, \text{Me})=4.2$	$^2J(\text{C4}, \text{H5})=$ $^3J(\text{C4}, \text{H2})=$ $^3J(\text{C4}, \text{Me})=$ $^3J(\text{C4}, \text{SMe})=6.3$	$^1J=204.4$ $^3J(\text{C5}, \text{H2})=6.0$	$^1J(\text{Me})=127.6$ $^1J(\text{SMe})=139.7$
46	Et	SMe	H	H	$^3J(\text{C2}, \text{H4})=11.1$ $^3J(\text{C2}, \text{H5})=$ $^3J(\text{C2}, \text{CH}_2)=6.0$	$^3J(\text{C3}, \text{H5})=4.5$ $^3J(\text{C3}, \text{CH}_2)=2.5$	$^1J=176.3$ $^2J(\text{C4}, \text{H5})=13.1$	$^1J=202.5$ $^2J(\text{C5}, \text{H4})=10.0$	$^1J(\text{Me})=127.9$ ; $^2J(\text{Me})=5.1$ $^1J(\text{CH}_2)=128.2$ ; $^2J(\text{CH}_2)=4.6$ $^1J(\text{SMe})=139.7$

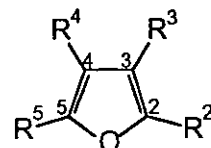


Tabla 6 (Cont.). Constantes de acoplamiento  $^nJ(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  (Hz) observadas en los furanos 9, 14, 15, 20, 23, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 35, 42, 44, 46, 49-55, 57 y 58.



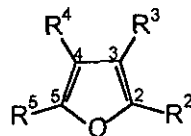
Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C2	C3	C4	C5	Otros acoplamientos
49	Et	H	H	SMe	m	<sup>1</sup> J=173.2 <sup>2</sup> J(C3,H4)= <sup>3</sup> J(C3,CH <sub>2</sub> )=3.4	<sup>1</sup> J=176.2 <sup>2</sup> J(C4,H3)=4.0	m	<sup>1</sup> J(Me)=127.1; <sup>2</sup> J(Me)=5.0 <sup>1</sup> J(SMe)=140.7; <sup>1</sup> J(CH <sub>2</sub> )=127.8 <sup>2</sup> J(CH <sub>2</sub> )=4.5
50	SMe	H	Me	H	m	<sup>1</sup> J=174.9 <sup>3</sup> J(C3,H5)= <sup>3</sup> J(C3,Me)=4.5	m	<sup>1</sup> J=200.2 <sup>3</sup> J(C5,H3)= <sup>3</sup> J(C5,Me)=6.2	<sup>1</sup> J(Me)=127.6 <sup>1</sup> J(SMe)=141.0
51	SMe	Me	Me	H	m	m	m	<sup>1</sup> J=199.4 <sup>3</sup> J(C5,Me)=6.1	<sup>1</sup> J(Me)=126.9; <sup>1</sup> J(Me)=127.6 <sup>1</sup> J(SMe)=140.7
52	Me	SMe	H	H	<sup>2</sup> J(C2,Me)= <sup>3</sup> J(C2,H4)= <sup>3</sup> J(C2,H5)=6.7	m	<sup>1</sup> J=176.3 <sup>2</sup> J(C4,H5)=13.1	<sup>1</sup> J=203.5 <sup>2</sup> J(C5,H4)=10.1	<sup>1</sup> J(Me)=128.6 <sup>1</sup> J(SMe)=139.7
53	Me	SMe	Me	H	<sup>2</sup> J(C2,Me)= <sup>3</sup> J(C2,H5)=7.1	m	<sup>2</sup> J(C4,H5)=13.4 <sup>2</sup> J(C4,Me)=6.8	<sup>1</sup> J=200.4 <sup>3</sup> J(C5,Me)=6.0	<sup>1</sup> J(Me-C4)=127.6 <sup>1</sup> J(Me-C2)=128.6 <sup>1</sup> J(SMe)=139.3

Tabla 6 (Cont.). Constantes de acoplamiento  $^nJ(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  (Hz) observadas en los furanos 9, 14, 15, 20, 23, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 35, 42, 44, 46, 49-55, 57 y 58.



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C2	C3	C4	C5	Otros acoplamientos
54	Et	SMe	Me	H	$^2J(\text{C2}, \text{CH}_2)=$ $^3J(\text{C2}, \text{H5})=5.9$	m	m	$^1J=200.5$ $^3J(\text{C5}, \text{Me})=6.1$	$^1J(\text{Me}-\text{C4})=127.4$ $^1J(\text{CH}_3-\text{CH}_2)=127.6$ $^2J(\text{CH}_3-\text{CH}_2)=5.1$ $^1J(\text{SMe})=139.5$ $^1J(\text{CH}_2)=127.5; ^2J(\text{CH}_2)=4.5$
55	Me	SPh	H	Me	$^2J(\text{C2}, \text{Me})=$ $^3J(\text{C2}, \text{H4})=7.1$	$^2J(\text{C3}, \text{H4})=$ $^3J(\text{C3}, \text{Me})=3.4$	$^1J=176.3$ $^3J(\text{C4}, \text{Me})=3.5$	$^2J(\text{C5}, \text{H4})=9.4$ $^2J(\text{C5}, \text{Me})=6.9$	$^1J(\text{Me}-\text{C2})=128.6$ $^1J(\text{Me}-\text{C5})=128.3$ $C_{\text{orto}}: ^1J=160.2; ^2J=8.0$ $C_{\text{meta}}: ^1J=161.5; ^2J=6.8$ $C_{\text{para}}: ^1J=161.5; ^2J=7.3$ $C_{\text{ipso}}: ^2J=19.1$
57	Me	SMe	H	Me	$^2J(\text{C2}, \text{Me})=$ $^3J(\text{C2}, \text{H4})=8.1$	m	$^1J=174.4$ $^3J(\text{C4}, \text{Me})=3.6$	m	$^1J(\text{Me}-\text{C2})=128.6$ $^1J(\text{Me}-\text{C5})=128.3$ $^1J(\text{SMe})=139.7$

Tabla 6 (Cont.). Constantes de acoplamiento  $^nJ(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  (Hz) observadas en los furanos 9, 14, 15, 20, 23, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 35, 42, 44, 46, 49-55, 57 y 58.



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	C2	C3	C4	C5	Otros acoplamientos
58	H	Br	H	H	<sup>1</sup> J=209.5; <sup>3</sup> J(C2,H4)=5.1	<sup>2</sup> J(C3,H2)=11.1 <sup>2</sup> J(C3,H4)=9.1	<sup>1</sup> J=180.6 <sup>2</sup> J(C4,H5)=13.6 <sup>3</sup> J(C4,H2)=5.1	<sup>1</sup> J=205.5 <sup>2</sup> J(C5,H4)=10.1 <sup>3</sup> J(C5,H2)=7.1	-

Tabla 7. Valores medios calculados (Hz) para las constantes de acoplamiento geminal y vecinal  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$  observadas en los furanos 9, 14, 15, 20, 23, 25, 27, 28, 30, 31, 33, 35, 44, 46, 49-55, 57 y 58.

Tipo de constante	<sup>2</sup> J(C2,H3)	<sup>3</sup> J(C2,H4)	<sup>3</sup> J(C2,H5)	<sup>2</sup> J(C3,H2)	<sup>2</sup> J(C3,H4)	<sup>3</sup> J(C3,H5)	<sup>2</sup> J(C4,H3)	<sup>2</sup> J(C4,H5)	<sup>3</sup> J(C4,H2)	<sup>2</sup> J(C5,H4)	<sup>3</sup> J(C5,H3)	<sup>3</sup> J(C5,H2)
n° de valores observados	1	10	13	6	9	12	2	16	8	11	1	8
Entorno de variación	-	5.1-11.1	5.0-8.4	9.8-12.6	3.4-9.1	2.5-11.6	4.0-4.6	6.3-13.6	4.0-7.0	9.4-11.1	6.2	6.0-8.1
Valor medio <sup>a</sup>	8.4	7.0	6.1	11.4	6.1	5.9	4.3	12.4	5.3	10.0	6.2	6.8

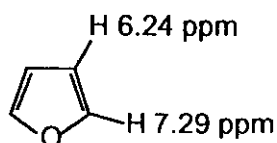
<sup>a</sup> Calculado como media ponderada de los valores observados.

### 3.3. CONTRIBUCIONES DE GRUPO EN LOS ESPECTROS DE $^1\text{H}$ - Y $^{13}\text{C}$ -RMN DE FURANOS SUSTITUIDOS.

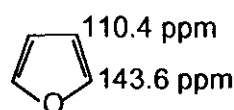
Debido al gran número de datos experimentales de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN descritos en esta Memoria se ha abordado el cálculo de las contribuciones de grupo para los siguientes sustituyentes:

Posición	Sustituyente	
	$^1\text{H}$ -RMN	$^{13}\text{C}$ -RMN
2	SPh, SMe, Me, $\text{CO}_2\text{H}$ , Et, -S-2-furilo	SPh, SMe, Me, $\text{CO}_2\text{H}$ , Et, -S-2-furilo
3	Br, SPh, SMe, SCOPh, SCOMe, Me, Et, SH, -S-S-3-(2,5-dimetil)furilo	Br, SPh, SMe, SCOPh, SCOMe, Me, SH, -S-S-3-(2,5-dimetil)furilo

Para ello se han tomado como datos básicos de partida los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  descritos en la bibliografía para el furano,

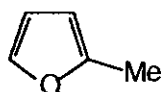


Ref. 137



Ref. 149

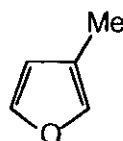
el 2-metilfurano, 3-metilfurano, 2-bromofurano

 $^1\text{H}$ -RMN

Ref. 142

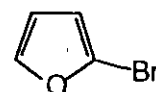
 $^{13}\text{C}$ -RMN

Ref. 142



Ref. 142

Ref. 142



Ref. 74

Ref. 142

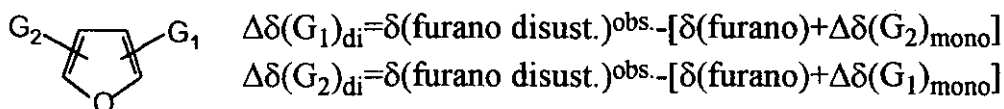
y los desplazamientos químicos descritos en esta Memoria para los furanos monosustituídos 3-bromofurano (58), 2-feniltiofurano (10), 2-metiltiofurano (12), 3-furanotiol (29), benzotioato de *S*-(3-furilo) (32), etanotioato de *S*-(3-furilo) (9), 3-metiltiofurano (31) y 2,2'-difurilsulfano (15).

A partir de los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los furanos monosustituídos se han calculado las contribuciones de grupo correspondientes mediante el desarrollo de las siguientes etapas:

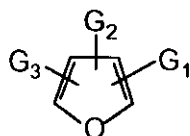
- 1.- Cálculo de las contribuciones de grupo iniciales,  $\Delta\delta(G_i)_{\text{mono}}$ , en los furanos monosustituídos mediante la diferencia entre el desplazamiento químico observado para el núcleo considerado en el furano monosustituído y en el furano:

$$\Delta\delta(G_i)_{\text{mono}} = \delta(\text{furano monosust.})^{\text{obs.}} - \delta(\text{furano})$$

- 2.- Cálculo de las contribuciones de grupo en los furanos disustituídos,  $\Delta\delta(G_i)_{\text{di}}$ , mediante la diferencia entre el desplazamiento químico observado para el núcleo considerado en el furano disustituído y la suma algebraica del desplazamiento químico correspondiente en el furano y la contribución del otro grupo obtenida en la primera etapa.

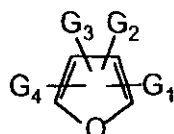


- 3.- Cálculo de las contribuciones de grupo en los furanos trisustituídos,  $\Delta\delta(G_i)_{\text{tri}}$ , mediante la diferencia entre el desplazamiento químico observado para el núcleo considerado en el furano trisustituído y la suma algebraica del desplazamiento químico correspondiente en el furano y las contribuciones de grupo de los otros dos sustituyentes.



$$\begin{aligned} \Delta\delta(G_1)_{\text{tri}} &= \delta(\text{furano trisust.})^{\text{obs.}} - [\delta(\text{furano}) + \Delta\delta(G_2)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_3)_{\text{mono}}] \\ \Delta\delta(G_2)_{\text{tri}} &= \delta(\text{furano trisust.})^{\text{obs.}} - [\delta(\text{furano}) + \Delta\delta(G_1)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_3)_{\text{mono}}] \\ \Delta\delta(G_3)_{\text{tri}} &= \delta(\text{furano trisust.})^{\text{obs.}} - [\delta(\text{furano}) + \Delta\delta(G_1)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_2)_{\text{mono}}] \end{aligned}$$

- 4.- Cálculo de las contribuciones de grupo en los furanos tetrasustituídos,  $\Delta\delta(G_i)_{\text{tetra}}$ , mediante la diferencia entre el desplazamiento químico observado para el carbono considerado en el furano tetrasustituído y la suma algebraica del desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  correspondiente en el furano y las contribuciones del grupo de los otros tres sustituyentes.



$$\Delta\delta(G_1)_{\text{tetra}} = \delta(\text{furano tetrasust.})^{\text{obs.}} - [\delta(\text{furano}) + \Delta\delta(G_2)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_3)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_4)_{\text{mono}}]$$

$$\Delta\delta(G_2)_{\text{tetra}} = \delta(\text{furano tetrasust.})^{\text{obs.}} - [\delta(\text{furano}) + \Delta\delta(G_1)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_3)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_4)_{\text{mono}}]$$

$$\Delta\delta(G_3)_{\text{tetra}} = \delta(\text{furano tetrasust.})^{\text{obs.}} - [\delta(\text{furano}) + \Delta\delta(G_1)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_2)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_4)_{\text{mono}}]$$

$$\Delta\delta(G_4)_{\text{tetra}} = \delta(\text{furano tetrasust.})^{\text{obs.}} - [\delta(\text{furano}) + \Delta\delta(G_1)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_2)_{\text{mono}} + \Delta\delta(G_3)_{\text{mono}}]$$

- 5.- Tabulación de todas las contribuciones de grupo estimadas y cálculo de la contribución de grupo como la media ponderada de las contribuciones de grupo previamente calculadas en las etapas 1-4.

De este modo, se han estimado las contribuciones de grupo en  $^1\text{H}$ -RMN y en  $^{13}\text{C}$ -RMN que se han recogido en las Tablas 8 y 9, respectivamente. Asimismo, se recogen los valores máximos y mínimos de las contribuciones de grupo correspondientes.

Tabla 8. Contribuciones de grupo en  $^1\text{H}$ -RMN,  $\Delta\delta_{\text{G}}$ 

Grupo	Posición	$\Delta\delta_{\text{G}}$ ponderado <sup>a,b</sup> (ppm)				$\Delta\delta_{\text{G}}$ máximo (ppm)				$\Delta\delta_{\text{G}}$ mínimo (ppm)			
		H2	H3	H4	H5	H2	H3	H4	H5	H2	H3	H4	H5
SPh	2	-	0.42(5)	0.23(5)	0.24(4)	-	0.50	0.39	0.28	-	0.29	0.01	0.12
SMe	2	-	0.21(4)	0.11(4)	0.14(8)	-	0.25	0.18	0.26	-	0.00	0.02	0.04
Me	2	-	-0.41(3)	-0.16(16)	-0.04(6)	-	-0.43	-0.39	-0.11	-	-0.39	-0.04	0.02
CO <sub>2</sub> H	2	-	-	0.23(1)	0.24(1)	-	-	0.23	0.24	-	-	0.23	0.24
Et	2	-	-0.40(1)	-0.06(4)	-0.09(4)	-	-0.40	-0.11	-0.11	-	-0.40	0.00	0.04
c	2	-	0.37(1)	0.12(1)	0.17(1)	-	0.37	0.12	0.17	-	0.37	0.12	0.17
Br	3	0.13(6)	-	0.12(6)	-0.03(12)	0.32	-	0.23	0.29	0.00	-	0.02	-0.28
SPh	3	0.31(1)	-	0.24(3)	0.05(2)	0.31	-	0.27	0.20	0.31	-	0.11	-0.11
SMe	3	0.07(3)	-	0.24(3)	-0.04(5)	0.10	-	0.27	0.16	0.05	-	0.17	-0.21
SCOPh	3	0.36(1)	-	0.30(2)	0.29(1)	0.36	-	0.32	0.29	0.36	-	0.29	0.29
SCOMe	3	0.26(1)	-	0.21(2)	0.22(1)	0.26	-	0.23	0.22	0.26	-	0.19	0.22
Me	3	-0.19(8)	-	-0.11(5)	-0.06(7)	-0.26	-	-0.14	-0.14	0.04	-	-0.06	0.02
Et	3	-0.14(2)	-	-0.04(2)	-	-0.18	-	-0.04	-	-0.10	-	-0.04	-
SH	3	0.13(1)	-	0.13(2)	0.10(1)	0.13	-	-0.18	0.10	0.13	-	-0.10	0.10
d	3	-	-	0.29(1)	-	-	-	0.29	-	-	-	0.29	-

<sup>a</sup> Entre paréntesis se indica el número de veces que aparece la contribución de grupo correspondiente en los cálculos efectuados.

<sup>b</sup> Contribuciones de grupo descritas en la bibliografía en furanos monosustituídos:<sup>142</sup> SMe en 2:  $\Delta\text{H3}=0.07$ ,  $\Delta\text{H4}=0.03$ ,  $\Delta\text{H5}=0.09$ ; Me en 2:  $\Delta\text{H3}=-0.43$ ,  $\Delta\text{H4}=-0.14$ ,  $\Delta\text{H5}=-0.19$ ; SMe en 3:  $\Delta\text{H2}=0.0$ ,  $\Delta\text{H4}=0.11$ ,  $\Delta\text{H5}=0.07$ ; Br en 3:  $\Delta\text{H2}=0.18$ ,  $\Delta\text{H4}=0.17$ ,  $\Delta\text{H5}=0.08$ ; Me en 3:  $\Delta\text{H2}=-0.23$ ,  $\Delta\text{H4}=-0.14$ ,  $\Delta\text{H5}=-0.11$ ; CO<sub>2</sub>H en 2:  $\Delta\text{H3}=0.87$ ,  $\Delta\text{H4}=0.23$ ,  $\Delta\text{H5}=0.3$ .

<sup>c</sup> -S-2-furilo. <sup>d</sup> -S-S-3-(2,5-dimetil)furilo.

Tabla 9. Contribuciones de grupo en  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $\Delta\delta_{\text{G}}$ 

Grupo	Posición	n° de datos <sup>a</sup>	$\Delta\delta_{\text{G}}$ ponderado <sup>b</sup> (ppm)				$\Delta\delta_{\text{G}}$ máximo (ppm)				$\Delta\delta_{\text{G}}$ mínimo (ppm)			
			C2	C3	C4	C5	C2	C3	C4	C5	C2	C3	C4	C5
SPh	2	3	-1.1	9.0	1.3	3.5	-1.6	10.0	1.7	4.0	-0.7	8.1	1.0	2.8
SMe	2	8	3.9	5.5	1.1	1.7	6.2	8.0	3.7	3.7	0.2	2.8	-1.3	0.5
Me	2	21	9.8	-4.9	0.2	-1.9	12.2	-9.3	3.5	1.9	6.8	-1.3	-4.5	-4.2
CO <sub>2</sub> H	2	2	-1.2	11.1	1.3	6.8	-1.7	11.5	4.1	10.1	-0.7	10.6	-1.6	3.4
Et	2	3	15.3	-5.8	1.7	-3.3	19.2	-8.9	2.5	-4.3	10.8	-2.9	0.80	-2.6
c	2	1	-0.9	6.3	1.1	2.0	-0.9	6.3	1.1	2.0	-0.9	6.3	1.1	2.0
Br	3	18	-2.2	-9.1	2.9	0.4	-5.0	-11.2	6.3	2.8	-0.1	-7.9	-2.4	-2.4
SPh	3	4	3.9	1.6	4.8	-0.1	5.10	3.4	6.9	0.6	2.4	0.6	3.8	-0.2
SMe	3	6	-0.4	8.2	3.0	-0.2	2.4	16.5	10.0	1.7	-2.7	4.4	-0.8	-1.4
SCOPh	3	1	2.4	-1.8	3.9	0.1	2.4	-1.8	3.9	0.1	2.4	-1.8	3.9	0.1
SCOMe	3	2	2.7	-1.8	3.4	-0.1	3.3	-2.7	3.7	0.2	2.1	-0.9	3.0	-0.4
Me	3	8	-3.3	8.6	3.1	0.5	-4.5	10.3	6.8	5.0	-0.4	7.1	-1.4	-1.3
SH	3	1	0.9	-4.8	4.2	-1.1	0.9	-4.8	4.2	-1.1	0.9	-4.8	4.2	-1.1
d	3	1	4.2	5.9	3.0	-0.6	4.2	5.9	3.0	-0.6	4.2	5.9	3.0	-0.6

<sup>a</sup> Corresponde al número de veces que aparece la contribución de grupo correspondiente en los cálculos efectuados. <sup>b</sup> Contribuciones de grupo descritas en la bibliografía en furanos monosustituídos:<sup>142</sup> SMe en 2:  $\Delta\text{C2}=4.7$ ,  $\Delta\text{C3}=4.1$ ,  $\Delta\text{C4}=1.8$ ,  $\Delta\text{C5}=2.1$ ; Me en 2:  $\Delta\text{C2}=9.1$ ,  $\Delta\text{C3}=4.1$ ,  $\Delta\text{C4}=0.7$ ,  $\Delta\text{C5}=-1.9$ ; CO<sub>2</sub>H en 2:  $\Delta\text{C2}=2.3$ ,  $\Delta\text{C3}=8.8$ ,  $\Delta\text{C4}=2.5$ ,  $\Delta\text{C5}=4.2$ ; SMe en 3:  $\Delta\text{C2}=-1.7$ ,  $\Delta\text{C3}=9.9$ ,  $\Delta\text{C4}=2.8$ ,  $\Delta\text{C5}=1.2$ ; Br en 3:  $\Delta\text{C2}=-1.4$ ,  $\Delta\text{C3}=-10.1$ ,  $\Delta\text{C4}=3.7$ ,  $\Delta\text{C5}=1.4$ ; Me en 3:  $\Delta\text{C2}=-3.4$ ,  $\Delta\text{C3}=10.1$ ,  $\Delta\text{C4}=2.5$ ,  $\Delta\text{C5}=-0.1$ . <sup>c</sup> S-2-furilo. <sup>d</sup> S-S-3-(2,5-dimetil)furilo



Para contrastar la validez de las contribuciones de grupo propuestas y calcular el error medio en la evaluación de los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  calculados a partir de aquellas, se han llevado a cabo las regresiones lineales entre los desplazamientos químicos observados y los calculados mediante el paquete de software *FigP* que permite el cálculo de los errores standard de la pendiente y de la ordenada en el origen de la recta de regresión lineal. Los resultados han sido recogidos en la Tabla 10.

Tabla 10. Regresiones lineales entre los desplazamientos químicos calculados y observados en  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ .

RMN	nº de puntos	Ecuación de la recta <sup>a</sup>	Coefficiente de correlación
$^1\text{H}$	87	$\delta_{\text{cal}} = 0.97\delta_{\text{obs}} + 0.15$	0.990
$^{13}\text{C}$	164	$\delta_{\text{cal}} = 1.01\delta_{\text{obs}} - 0.40$	0.997

<sup>a</sup> Errores standard de las pendientes (p) y ordenadas en el origen (o):  $^1\text{H}$ -RMN:  $\Delta p = \pm 0.01$ ,  $\Delta o = \pm 0.10$ ;  $^{13}\text{C}$ -RMN:  $\Delta p = \pm 0.01$ ,  $\Delta o = \pm 0.78$ .

Los excelentes coeficientes de correlación obtenidos avalan la validez de las contribuciones de grupo calculadas. En las figuras 8 y 9 se han recogido las rectas de regresión lineal entre los desplazamientos químicos calculados y observados en  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN, respectivamente, para todos los furanos descritos en esta Memoria.

En una primera aproximación, se puede suponer que las rectas de regresión lineal calculadas y la teórica (pendiente=1, ordenada en el origen=0) son aproximadamente paralelas ya que las pendientes de aquellas son, prácticamente, iguales a la unidad ( $\Delta p = \pm 0.01$ ). Por ello, el valor de la ordenada en el origen es una medida de la desviación máxima o límite de error que se comete respecto al valor real observado del desplazamiento químico, cuando se calcula este parámetro a partir de las contribuciones de grupo deducidas en esta Memoria, siendo en cada caso  $\Delta o$  el error standard de esta desviación:

$$^1\text{H-RMN: } \delta_{\text{calc}} - \delta_{\text{calc}} = \Delta\delta = 0.15 \pm 0.10$$

$$^{13}\text{C-RMN: } \delta_{\text{calc}} - \delta_{\text{calc}} = \Delta\delta = -0.4 \pm 0.8$$

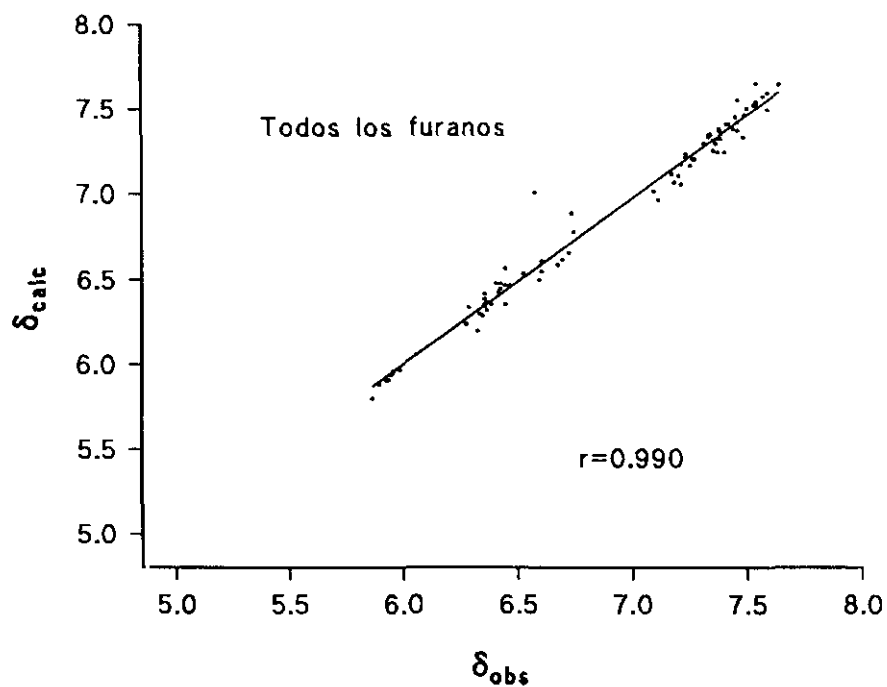


Figura 8. Regresión lineal entre los desplazamientos químicos observados y calculados en  $^1\text{H}$ -RMN de todos los furanos descritos en esta Memoria.

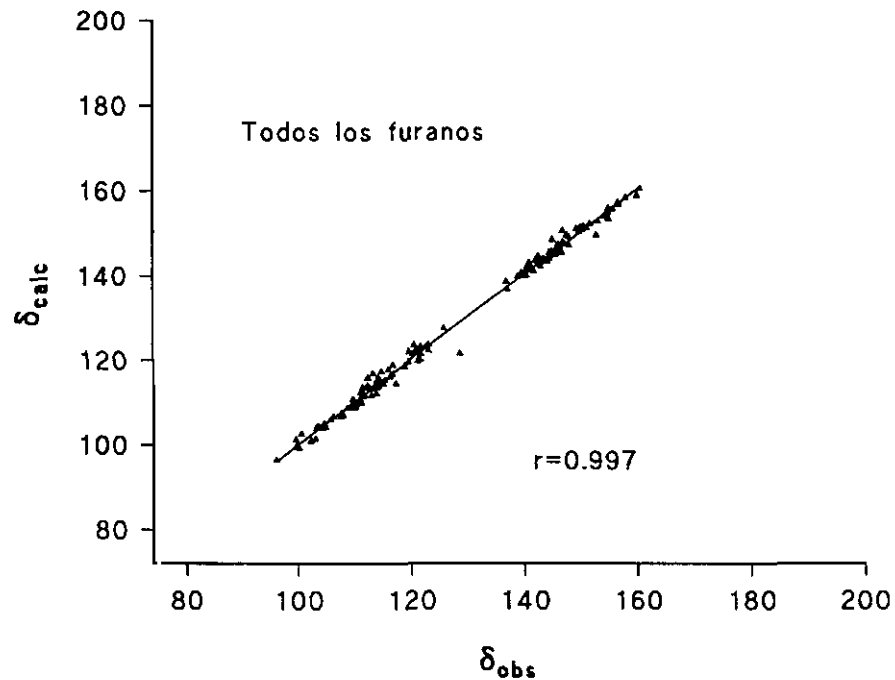


Figura 9. Regresión lineal entre los desplazamientos químicos observados y calculados en  $^{13}\text{C}$ -RMN de todos los furanos descritos en esta Memoria.

### 3.4. CORRELACIONES ENTRE LAS CONTRIBUCIONES DE GRUPO CALCULADAS.

Está bien establecido en la bibliografía<sup>142</sup> que en los heterociclos pentagonales con un heteroátomo la influencia de los sustituyentes en los derivados 2-sustituídos sobre las posiciones 3,4 y 5 es análoga a la que se observa sobre las posiciones *orto*, *meta* y *para*, respectivamente, en los bencenos monosustituídos. Análogamente, las posiciones 2 y 5 en los derivados 3-sustituídos se corresponden con las posiciones *orto* y *meta* en los bencenos monosustituídos correspondientes, mientras que la posición 4 no se correlaciona adecuadamente con la posición *orto* en el derivado bencénico monosustituído referible.<sup>150,151</sup>

A partir de las contribuciones de grupo recogidas en las Tablas 8 y 9, y de las contribuciones descritas en la bibliografía<sup>142</sup> para el OMe, Cl, I, CH<sub>2</sub>OH, CHO, COCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>Me, CN e H se pueden establecer las regresiones lineales siguientes:  $\Delta H_3^2/\Delta H_5^2$ ;  $\Delta H_2^3/\Delta H_4^3$ ;  $\Delta H_3^2/\Delta H_2^3$ ;  $\Delta C_3^2/\Delta C_5^2$ ;  $\Delta C_2^3/\Delta C_4^3$ ;  $\Delta C_3^2/\Delta C_2^3$ ,  $\Delta H_3^2/\Delta C_3^2$ ;  $\Delta H_5^2/\Delta C_5^2$  y  $\Delta H_2^3/\Delta C_2^3$ . En esta notación el superíndice se refiere a la posición del sustituyente y el subíndice a la posición del núcleo (<sup>1</sup>H o <sup>13</sup>C) considerado.

En la Tabla 11 se han recogido para cada una de las regresiones lineales estudiadas, el número de puntos que se incluyen en la correlación, la ecuación de la recta de regresión y el coeficiente de correlación correspondiente.

En todos los casos se han obtenido unas correlaciones lineales excelentes por lo que los factores electrónicos que determinan las proporciones *orto-para*,  $\Delta H_3^2/\Delta H_5^2$  y  $\Delta C_3^2/\Delta C_5^2$ , así como las proporciones *orto-orto*,  $\Delta H_3^2/\Delta H_2^3$  y  $\Delta C_3^2/\Delta C_2^3$ , y  $\Delta H_2^3/\Delta H_4^3$  y  $\Delta C_2^3/\Delta C_4^3$  deben ser análogos. Esta conclusión está avalada porque las pendientes de las rectas de regresión lineal para las contribuciones de grupo en <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN relacionadas son prácticamente idénticas ( $\Delta H_3^2/\Delta H_5^2 \leftrightarrow \Delta C_3^2/\Delta C_5^2$ ;  $\Delta H_3^2/\Delta H_2^3 \leftrightarrow \Delta C_3^2/\Delta C_2^3$ ;  $\Delta H_2^3/\Delta H_4^3 \leftrightarrow \Delta C_2^3/\Delta C_4^3$ ) (Tabla 11).

Tabla 11. Regresiones lineales entre contribuciones de grupo en  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN estudiadas.

Regresión lineal	nº de puntos	Ecuación de la recta de regresión	Coefficiente de correlación
$\Delta\text{H}_3^2/\Delta\text{H}_5^2$	13 <sup>a</sup>	$\Delta\text{H}_5^2=0.405\Delta\text{H}_3^2+0.016$	0.980
$\Delta\text{H}_2^3/\Delta\text{H}_4^3$	15 <sup>b</sup>	$\Delta\text{H}_4^3=0.357\Delta\text{H}_2^3+0.060$	0.913
$\Delta\text{H}_3^2/\Delta\text{H}_2^3$	11 <sup>c</sup>	$\Delta\text{H}_2^3=0.713\Delta\text{H}_3^2+0.169$	0.890
$\Delta\text{C}_3^2/\Delta\text{C}_5^2$	15 <sup>d</sup>	$\Delta\text{C}_5^2=0.390\Delta\text{C}_3^2+0.578$	0.978
$\Delta\text{C}_2^3/\Delta\text{C}_4^3$	8 <sup>e</sup>	$\Delta\text{C}_4^3=0.470\Delta\text{C}_2^3+3.887$	0.947
$\Delta\text{C}_3^2/\Delta\text{C}_2^3$	11 <sup>f</sup>	$\Delta\text{C}_2^3=0.608\Delta\text{C}_3^2-1.248$	0.961
$\Delta\text{H}_3^2/\Delta\text{C}_3^2$	10 <sup>g</sup>	$\Delta\text{C}_3^2=20.414\Delta\text{H}_3^2-0.699$	0.939
$\Delta\text{H}_5^2/\Delta\text{C}_5^2$	12 <sup>h</sup>	$\Delta\text{C}_5^2=15.487\Delta\text{H}_5^2-0.664$	0.991
$\Delta\text{H}_2^3/\Delta\text{C}_2^3$	11 <sup>i</sup>	$\Delta\text{C}_2^3=7.690\Delta\text{H}_2^3-0.542$	0.914

<sup>a</sup> Datos propios: SPh, SMe, Me, Et, -S-2-furilo; datos bibliográficos: OMe, Cl,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , CHO,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ , CN, H. <sup>b</sup> Datos propios: Br, SPh, SMe, SCOPh, SCOMe, Me, Et, SH; datos bibliográficos: OMe, Cl, I, CHO,  $\text{COCH}_3$ , CN, H. <sup>c</sup> Datos propios: SPh, SMe, Me, Et; datos bibliográficos: OMe, Cl,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , CHO,  $\text{COCH}_3$ , CN, H. <sup>d</sup> Datos propios: SPh, SMe, Me,  $\text{CO}_2\text{H}$ , Et, -S-2-furilo; datos bibliográficos: OMe, Cl, I,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , CHO,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ , CN, H. <sup>e</sup> Datos propios: Br, SPh, SMe, SCOPh, Me; datos bibliográficos: OMe, Cl, I. <sup>f</sup> Datos propios: SPh, SMe, Me, Br; datos bibliográficos: OMe, Cl, I, CHO,  $\text{COCH}_3$ , CN, H. <sup>g</sup> Datos propios: SPh, SMe, Me, Br; datos bibliográficos: OMe, Cl, I,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , CN, H. <sup>h</sup> Datos propios: SPh, SMe, Me, Br; datos bibliográficos: OMe, Cl,  $\text{CH}_2\text{OH}$ , CHO,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ , CN, H. <sup>i</sup> Datos propios: SPh, SMe, Me, SCOMe; datos bibliográficos: OMe, Cl, I, CHO,  $\text{COCH}_3$ , CN, H.

Para evaluar la influencia de los efectos inductivos y conjugativos de los sustituyentes sobre las contribuciones de grupo correspondientes, se han llevado a cabo las regresiones bilineales<sup>152,153</sup> entre las contribuciones de grupo y los parámetros  $F$  y  $R$  propuestos por C. G. Swain y E. C. Lupton.<sup>154</sup> El parámetro  $F$  mide el efecto de campo o inductivo, y el parámetro  $R$  el efecto de resonancia o conjugativo de los sustituyentes. Así, los sustituyentes  $\sigma$ -aceptores tienen un parámetro  $F$  positivo y los  $\sigma$ -donadores un  $F$  negativo; en cuanto al parámetro  $R$  es negativo para los sustituyentes donadores y positivo para los sustituyentes aceptores. Los valores de los parámetros  $F$  y  $R$  para los sustituyentes cuyas contribuciones de grupo se han calculado en esta Memoria (Br, SMe, Me,  $\text{CO}_2\text{H}$ , Et, SH) (Tablas 8 y 9), así como los de otros sustituyentes adicionales (OMe, Cl, I,  $\text{COCH}_3$ , CN) descritos en la bibliografía<sup>142</sup> que se han incluido en las regresiones bilineales correspondientes han sido recogidos en la Tabla 12.

Tabla 12. Parámetros  $F$  y  $R$  de los sustituyentes Br, SMe, Me, CO<sub>2</sub>H, Et, SH (estudiados en esta Memoria) y OMe, Cl, I, COCH<sub>3</sub>, CN (bibliográficos).

Sustituyente <sup>a</sup>	Br	SMe	Me	CO <sub>2</sub> H	Et	SH	OMe	Cl	I	COCH <sub>3</sub>	CN
Parámetro $F$	0.727	0.332	-0.052	0.552	-0.065	0.464	0.413	0.690	0.672	0.534	0.847
Parámetro $R$	-0.176	-0.186	-0.141	0.140	-0.114	-0.111	-0.500	-0.161	-0.197	0.202	0.184

<sup>a</sup> En todas las regresiones bilineales estudiadas en esta Memoria se ha incluido el punto (0,0) correspondiente al hidrógeno.

Los resultados de las regresiones bilineales estudiadas en esta Memoria entre las contribuciones de grupo y los parámetros  $F$  y  $R$  han sido recogidas en la Tabla 13.

Tabla 13. Regresiones bilineales entre contribuciones de grupo en <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN y los parámetros  $F$  y  $R$  de los sustituyentes.<sup>a</sup>

Contribución de grupo	nº de puntos incluidos	Ecuación de la recta	Coefficiente de correlación
$\Delta H_3^2$	8 <sup>a</sup>	$\Delta H_3^2 = 0.691F + 2.683R + 0.037$	0.964
$\Delta H_4^2$	9 <sup>b</sup>	$\Delta H_4^2 = 0.209F + 0.576R + 0.020$	0.897
$\Delta H_5^2$	9 <sup>b</sup>	$\Delta H_5^2 = 0.021F + 1.140R + 0.141$	0.887
$\Delta H_2^3$	11 <sup>c</sup>	$\Delta H_2^3 = 0.736F + 1.910R + 0.100$	0.920
$\Delta H_4^3$	11 <sup>c</sup>	$\Delta H_4^3 = 0.333F + 0.616R + 0.049$	0.911
$\Delta H_5^3$	10 <sup>d</sup>	$\Delta H_5^3 = 0.162F + 0.491R + 0.012$	0.934
$\Delta C_3^2$	9 <sup>e</sup>	$\Delta C_3^2 = 1.713F + 51.863R + 2.003$	0.903
$\Delta C_4^2$	7 <sup>f</sup>	$\Delta C_4^2 = 3.633F + 0.972R + 0.468$	0.946
$\Delta C_5^2$	9 <sup>b</sup>	$\Delta C_5^2 = 3.059F + 19.765R + 0.501$	0.931
$\Delta C_2^3$	10 <sup>g</sup>	$\Delta C_2^3 = 3.079F + 31.894R + 0.776$	0.904
$\Delta C_4^3$	7 <sup>h</sup>	$\Delta C_4^3 = 4.879F - 16.306R + 0.025$	0.947
$\Delta C_5^3$	8 <sup>i</sup>	$\Delta C_5^3 = 1.319F + 3.320R + 0.461$	0.917

<sup>a</sup> SMe, Me, Et, H, OMe, Cl, COCH<sub>3</sub>, CN. <sup>b</sup> SMe, Me, CO<sub>2</sub>H, Et, H, OMe, Cl, COCH<sub>3</sub>, CN.

<sup>c</sup> Br, SMe, Me, Et, SH, H, OMe, Cl, I, COCH<sub>3</sub>, CN. <sup>d</sup> Como en c, excluyendo el Cl. <sup>e</sup> Br, SMe, Me, SH, H, OMe, Cl, COCH<sub>3</sub>, CN. <sup>f</sup> SMe, Me, H, OMe, Cl, I, COCH<sub>3</sub>. <sup>g</sup> Br, SMe, Me, SH, H, OMe, Cl, I, COCH<sub>3</sub>, CN. <sup>h</sup> SMe, Me, SH, H, I, COCH<sub>3</sub>, CN. <sup>i</sup> Br, SMe, Me, H, OMe, Cl, COCH<sub>3</sub>, CN.

Los resultados de las regresiones lineales recogidas en la Tabla 13 permiten establecer las siguientes consideraciones:

- 1.- Los sustituyentes aceptores, tanto por vía inductiva como mediante una interacción conjugativa, provocan un aumento en la contribución de grupo en todos los casos, excepto en la contribución  $\Delta C_4^3$  para la que se observa una influencia opuesta del parámetro  $R$ .

Este resultado es totalmente lógico si se tiene en cuenta que un aumento de la densidad electrónica del sustituyente mediante cualquiera de los dos posibles efectos (inductivo y/o conjugativo) implica una disminución de la densidad electrónica en el anillo de furano y un desapantallamiento general de los hidrógenos y los carbonos.

- 2.- Excepto en el caso de  $\Delta C_4^2$ , las contribuciones del efecto conjugativo son significativamente mayores que las del efecto inductivo, tanto en  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN como en las posiciones 2 y 3.

- 3.- Las contribuciones del efecto inductivo presentan las siguientes variaciones:

$$\Delta H_3^2 > \Delta H_4^2 > \Delta H_5^2$$

$$\Delta C_4^2 \geq \Delta C_5^2 > \Delta C_3^2$$

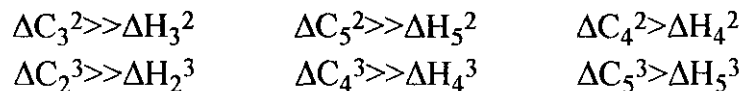
$$\Delta H_2^3 > \Delta H_4^3 > \Delta H_5^3$$

$$\Delta C_4^3 > \Delta C_2^3 > \Delta C_5^3$$

Excepto en la serie  $\Delta C_4^2$ ,  $\Delta C_5^2$ ,  $\Delta C_3^2$ , estas variaciones son totalmente razonables ya que ponen de manifiesto una influencia decreciente del efecto inductivo con el aumento de la distancia entre la posición del sustituyente (superíndice) y el núcleo considerado (subíndice). La excepción de la serie  $\Delta C_4^2$ ,  $\Delta C_5^2$ ,  $\Delta C_3^2$  no es demasiado significativa ya que el factor de variación en el peso relativo del efecto inductivo en esta serie es significativamente menor (2.1) que el resto, ( $\Delta H_3^2$ ,  $\Delta H_4^2$ ,  $\Delta H_5^2$ ): 32.9; ( $\Delta H_2^3 > \Delta H_4^3 > \Delta H_5^3$ ): 4.6;  $\Delta C_4^3 > \Delta C_2^3 > \Delta C_5^3$ : 3.7.

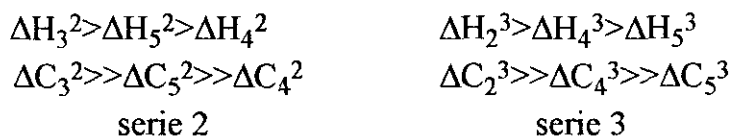
- 4.- El factor de variación de los efectos inductivos es mayor en la serie 2 (sustituyente en posición 2) que en la serie 3 (sustituyente en la posición 3). Este resultado es totalmente razonable ya que el entorno de variación de las distancias es mayor en la serie 2 que en la serie 3.

5.- La influencia del efecto conjugativo es mucho mayor en  $^{13}\text{C}$ -RMN que en  $^1\text{H}$ -RMN:



Este resultado está de acuerdo con el formalismo de la operatividad del efecto conjugativo ya que el orbital implicado en el mismo siempre será el de un carbono por lo que este tipo de átomo resultará más afectado por la interacción electrónica que el hidrógeno.

6.- Las variaciones calculadas para el efecto conjugativo dentro de cada serie ponen de manifiesto los siguientes aspectos significativos:



- a) En la serie 2 la influencia del efecto conjugativo se manifiesta en mayor extensión en la posición 3 respecto a la posición 5, y es muy poco significativa en la posición 4. Este resultado está de acuerdo con el hecho de que las posiciones 3 y 5 están "conjugadas" respecto a la posición 2, cosa que no sucede con la posición 4. Es decir, las formas resonantes VI y VII, con las que se puede justificar una interacción de tipo conjugativo entre el carbono 4 con el sustituyente en posición 2, son menos significativas que las formas resonantes I-V con las que se pueden justificar las interacciones conjugativas entre los carbonos 3 y 5 con el sustituyente en posición 2 (Figura 10).

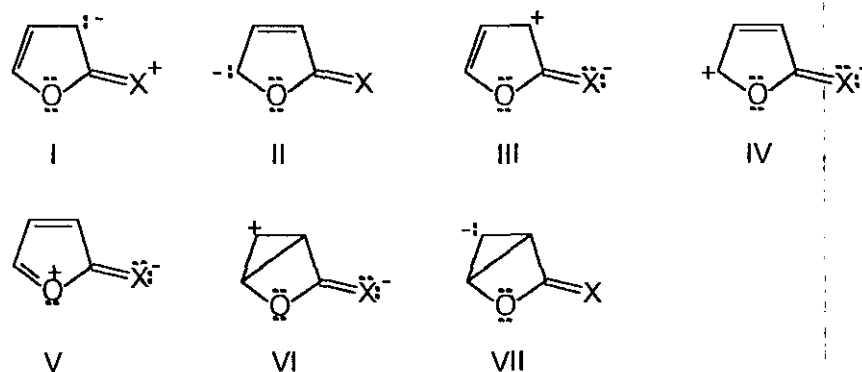


Figura 10. Formas resonantes para la serie 2

- b) En la serie 3 la influencia del efecto conjugativo se manifiesta en mayor extensión en la posición 2 respecto a la posición 4, y es poco significativa en la posición 5. Este resultado está de acuerdo con el hecho de que las posiciones 2 y 4 están "conjugadas" respecto a la posición 3, lo cual no sucede con la posición 5. Es decir, las formas resonantes VIII y IX con las que se puede racionalizar una interacción conjugativa entre el sustituyente en posición 3 y el carbono 2 son más significativas que las formas resonantes X y XI con las que se puede "visualizar" la interacción conjugativa entre el sustituyente en posición 3 y el carbono 4. Por último, no se puede formular, en términos de la teoría electrónica de valencia, una forma resonante razonable para la interacción conjugativa entre el sustituyente en posición 3 y el carbono 5 (Figura 11).

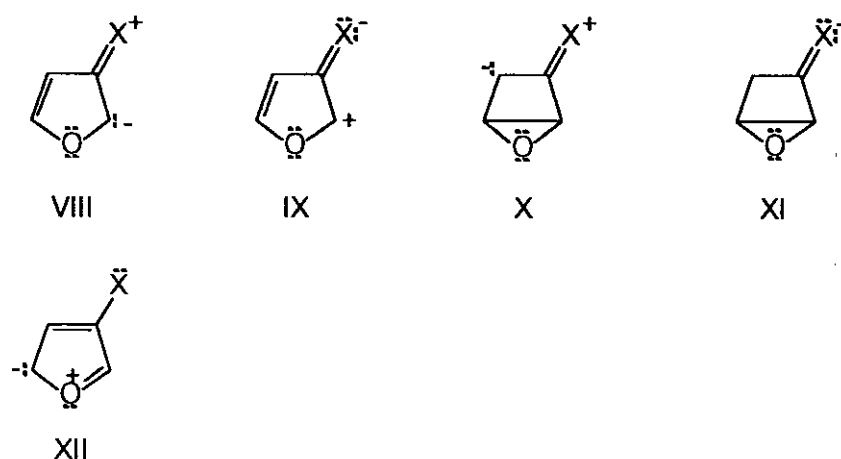


Figura 11. Formas resonantes para la serie 3.



### 3.5. DEPENDENCIA DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO DIRECTO $^1J(^{13}\text{C},^1\text{H})$ CON EL EFECTO INDUCTIVO DE LOS SUSTITUYENTES.

En la bibliografía se han estudiado las posibles correlaciones de los acoplamientos directos  $^1J(^{13}\text{C},^1\text{H})$  en heterociclos pentagonales *monosustituídos* con un heteroátomo con diferentes parámetros relacionados con la electronegatividad o el efecto inductivo de los sustituyentes.<sup>142,155-159</sup> La correlación mejor establecida y fundamentada es la que se presenta entre la variación provocada por el sustituyente sobre  $^1J(^{13}\text{C},^1\text{H})$  respecto al valor de dicha constante en el furano,  $\Delta^1J$ , y el parámetro  $F$  del sustituyente.<sup>154</sup> Estos estudios han estado limitados a furanos sencillos monosustituídos, por lo que es la primera vez que se aborda el desarrollo de este tipo de relaciones en una gama tan amplia de furanos sustituídos.

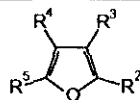
La generalización de este tipo de correlación se puede abordar mediante la regresión lineal de  $\Delta^1J(^{13}\text{C},^1\text{H})$  con la suma algebraica de los parámetros  $F$  de los sustituyentes presentes en el furano considerado,  $\Sigma F$ . En la Tabla 14 se han recogidos los valores de  $\Delta^1J(^{13}\text{C},^1\text{H})$  y  $\Sigma F$  correspondientes a los furanos estudiados en esta Memoria para los que se registraron los espectros de  $^{13}\text{C}$  acoplados.

Los resultados de las regresiones lineales entre  $\Delta^1J(^{13}\text{C},^1\text{H})$  y el parámetro  $\Sigma F$  han sido recogidos en la Tabla 15.

De acuerdo con los resultados recogidos en la Tabla 15 pueden establecerse las siguientes consideraciones:

- 1.- La influencia del efecto inductivo de los sustituyentes sobre el incremento de las constantes de acoplamiento directo  $\Delta^1J(\text{C2},\text{H2})$ ,  $\Delta^1J(\text{C4},\text{H4})$  y  $\Delta^1J(\text{C5},\text{H5})$  es del mismo orden de magnitud en los tres casos.
- 2.- Los sustituyentes con parámetros  $F$  positivos (sustituyentes  $\sigma$ -aceptores) provocan un aumento de las constantes de acoplamiento directo  $^1J(^{13}\text{C},^1\text{H})$  de los carbonos del furano.
- 3.- Los sustituyentes con parámetros  $F$  negativos (sustituyentes  $\sigma$ -donadores) provocan una disminución de las constantes de acoplamiento directo  $^1J(^{13}\text{C},^1\text{H})$  de los carbonos del furano.

Tabla 14. Valores de los parámetros  $\Sigma F$  y  $\Delta^1 J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  de los furanos **9**, **14**, **20**, **23**, **25**, **27**, **28**, **31**, **33**, **35**, **44**, **46**, **49-54**, **57** y **58**.



Furano n°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$\Sigma F$	$\Delta^1 J(\text{C2}, \text{H2})$	$\Delta^1 J(\text{C3}, \text{H3})$	$\Delta^1 J(\text{C4}, \text{H4})$	$\Delta^1 J(\text{C5}, \text{H5})$
9	H	SCOMe	H	H	H	0.602	6.5	-	5.3	3.5
14	Me	H	H	SMe	H	0.280	-	-1.1	0.8	-
20	CO <sub>2</sub> H	Br	H	H	H	1.279	-	-	9.3	6.5
23	SMe	Br	H	H	H	1.059	-	-	6.3	5.0
25	SMe	Br	Br	H	H	1.786	-	-	-	11.6
27	H	Br	Me	H	H	0.675	7.0	-	-	1.5
28	SMe	Br	Me	H	H	1.007	-	-	-	2.7
31	H	SMe	H	H	H	0.332	3.5	-	2.3	2.4
33	Me	Br	H	H	H	0.675	-	-	4.3	4.0
35	H	Br	SMe	H	H	1.059	9.5	-	-	3.5
44	H	Me	SMe	H	H	0.280	-1.4	-	-	3.4
46	Et	SMe	H	H	H	0.267	-	-	1.3	1.5
49	Et	H	H	SMe	H	0.267	-	-1.8	1.2	-
50	SMe	H	Me	H	H	0.280	-	-0.1	-	-0.8
51	SMe	Me	Me	H	H	0.228	-	-	-	-1.6
52	Me	SMe	H	H	H	0.280	-	-	1.3	2.5
53	Me	SMe	Me	H	H	0.228	-	-	-	-0.6
54	Et	SMe	Me	H	H	0.215	-	-	-	-0.5
57	Me	SMe	H	Me	H	0.228	-	-	-0.6	-
58	H	Br	H	H	H	0.727	8.5	-	5.6	4.5

Tabla 15. Regresiones lineales entre los parámetros  $\Delta^1 J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$  y  $\Sigma F$

$\Delta^1 J(^{13}\text{C}, ^1\text{H})$	n° de puntos	Ecuación de la recta	Coefficiente de correlación
$\Delta^1 J(\text{C2}, \text{H2})$	5 <sup>a</sup>	$\Delta^1 J(\text{C2}, \text{H2}) = 8.33\Sigma F - 1.34$	0.95
$\Delta^1 J(\text{C3}, \text{H3})$	2 <sup>b</sup>	-	-
$\Delta^1 J(\text{C4}, \text{H4})$	11	$\Delta^1 J(\text{C4}, \text{H4}) = 8.01\Sigma F - 0.99$	0.96
$\Delta^1 J(\text{C5}, \text{H5})$	16 <sup>a,c</sup>	$\Delta^1 J(\text{C5}, \text{H5}) = 6.32\Sigma F - 1.37$	0.90

<sup>a</sup> Excluyendo de la correlación la contribución del furano **44**. <sup>b</sup> No se ha incluido la regresión lineal porque se dispone únicamente de tres datos experimentales. <sup>c</sup> Si además del furano **44** se excluyen las contribuciones de los furanos **31**, **33** y **52** se obtiene una regresión lineal con un coeficiente de correlación de 0.94 y la siguiente ecuación para la recta:  $\Delta^1 J(\text{C5}, \text{H5}) = 7.87\Sigma F - 2.87$ .

### 3.6. OPTIMIZACIÓN DE LA GEOMETRÍA MEDIANTE EL MÉTODO SEMIEMPÍRICO DE CÁLCULO MNDO.

La popularidad de los métodos semiempíricos de cálculo entre la comunidad científica de los químicos orgánicos está aumentando significativamente debido a la mayor accesibilidad de los científicos a ordenadores cada vez más potentes y más baratos y al desarrollo del software adecuado para trabajar sobre ordenadores personales.<sup>160</sup> Los métodos semiempíricos más antiguos CNDO, INDO y NDDO fueron desarrollados por el grupo de trabajo de J. A. Pople,<sup>161-163</sup> y diseñados para reproducir propiedades electrónicas sin optimizar las geometrías moleculares. En cambio, los métodos semiempíricos MINDO/3 y MNDO desarrollados por M. J. S. Dewar *et al.*<sup>162</sup> son mucho más adecuados para optimizar las geometrías moleculares y calcular los calores de formación.

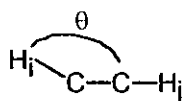
El método MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) estaba en desarrollo cuando se publicó el MINDO/3<sup>160</sup> y evita los errores sistemáticos del MINDO/3 en moléculas en las que resulta decisiva la inclusión de repulsiones entre pares de electrones sin compartir. El método MNDO utiliza la aproximación NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) en la que se tiene en cuenta la direccionalidad de los orbitales moleculares para calcular las integrales de repulsión, y parámetros específicos para cada uno de los elementos presentes en la molécula objeto de estudio, lo que constituye otra ventaja significativa sobre el método MINDO/3 que necesita una parametrización específica para combinaciones de elementos. En el trabajo original de M. J. S. Dewar y W. Thiel<sup>164</sup> se incluían los parámetros para H, B, C, O, N y F, aunque posteriormente se han parametrizado otros elementos: Be,<sup>165</sup> Al,<sup>166</sup> Si,<sup>167</sup> P,<sup>167</sup> S,<sup>167,168</sup> Cl,<sup>167</sup> Br<sup>169</sup> y I.<sup>170</sup>

La geometría molecular de todos los furanos descritos en esta Memoria ha sido optimizada con el método semiempírico MNDO<sup>171</sup> para estudiar algunas regresiones lineales entre datos experimentales de RMN y parámetros electrónicos y estructurales de estos furanos. No existen antecedentes en la bibliografía sobre la optimización geométrica de furanos mediante el método semiempírico MNDO ya que las únicas referencias disponibles corresponden a un estudio de la protonación del furano<sup>172</sup> y a la optimización de furanos monosustituídos en posición 2 mediante el método MINDO/3.<sup>173</sup>

Los resultados de los cálculos MNDO han hecho posible el estudio de las siguientes regresiones lineales entre datos experimentales de RMN y parámetros

electrónicos o estructurales de los furanos:

- 1.- Desplazamientos químicos protónicos,  $\delta(^1\text{H})$ , y las cargas localizadas sobre los hidrógenos,  $Q_{\text{H}}$ .
- 2.- Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta(^{13}\text{C})$ , y las cargas localizadas sobre los carbonos,  $Q_{\text{C}}$ .
- 3.- Acoplamientos vecinales  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^3J(\text{H}_i, \text{H}_j)$ , y las distancias entre los hidrógenos  $\text{H}_i, \text{H}_j$  implicados en el acoplamiento.
- 4.- Acoplamientos vecinales  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^3J(\text{H}_i, \text{H}_j)$  y los ángulos de valencia,  $\theta$ , definidos por tres de los cuatro átomos implicados en el fragmento,



### 3.6.1. Regresiones lineales entre los desplazamientos químicos protónicos, $\delta(^1\text{H})$ , y las cargas localizadas sobre los hidrógenos, $Q_{\text{H}}$ .

De acuerdo con la interpretación teórica del desplazamiento químico protónico,  $\delta(^1\text{H})$ ,<sup>174</sup> la constante de apantallamiento,  $\Delta\sigma$ , responsable del desplazamiento químico observado es el resultado de la siguiente suma de contribuciones (ecuación 5):

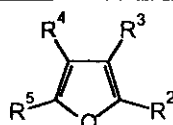
$$\Delta\sigma = \Delta\sigma_{\text{dia.}}^{\text{local}} + \Delta\sigma_{\text{magn.}} + \Delta\sigma_{\text{el.}} + \Delta\sigma_{\text{VDW}} + \Delta\sigma_{\text{medio}} \quad (5)$$

$\Delta\sigma_{\text{dia.}}^{\text{local}}$  expresa la contribución diamagnética local de los electrones alrededor del hidrógeno considerado;  $\Delta\sigma_{\text{mag.}}$  corresponde a la contribución de los campos magnéticos secundarios inducidos por el campo magnético externo y que cambian el campo magnético local al que está sometido el protón considerado; finalmente  $\Delta\sigma_{\text{el.}}$ ,  $\Delta\sigma_{\text{VDW}}$  y  $\Delta\sigma_{\text{medio}}$  corresponden a los efectos de campos eléctricos, efectos de Van der Waals y del medio sobre el campo magnético local. En la serie de furanos estudiados en esta Memoria puede suponerse como hipótesis razonable que las contribuciones  $\Delta\sigma_{\text{magn.}}$ ,  $\Delta\sigma_{\text{el.}}$ ,  $\Delta\sigma_{\text{VDW}}$  y  $\Delta\sigma_{\text{medio}}$  pueden englobarse en un término constante por lo que  $\Delta\sigma$  tendrá una relación lineal con  $\Delta\sigma_{\text{dia.}}^{\text{local}}$  (ecuación 6). Por ello cabe esperar que exista una

correlación lineal entre el desplazamiento químico observado,  $\delta(^1\text{H})_{\text{obs}}$ , y la densidad de carga calculada sobre el hidrógeno considerado,  $Q_{\text{H}}$ . En la Tabla 16 se han recogido las densidades de carga calculadas por MNDO sobre los hidrógenos del anillo de furano junto con los desplazamientos químicos protónicos observados para los hidrógenos correspondientes.

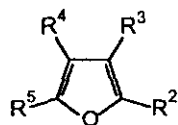
$$\Delta\sigma = \Delta\sigma_{\text{dia.}}^{\text{local}} + \text{cte.} \quad (6)$$

Tabla 16. Densidades de carga,  $Q_{\text{H}}$ , calculadas por MNDO y desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  observados,  $\delta(^1\text{H})_{\text{obs}}$ , para los hidrógenos del anillo de furano en los compuestos 3-6, 9-15, 18-25, 27-36, 41 y 43-60.



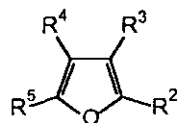
Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$Q_{\text{H}}/\delta(^1\text{H})_{\text{obs}}$			
					H2	H3	H4	H5
3	Me	SCOMe	H	Me	-	-	0.09282/ 5.90	-
4	Me	SH	H	Me	-	-	0.08755/ 5.87	-
5	Me	a	H	Me	-	-	0.09845/ 5.96	-
6	Me	SCOPh	H	Me	-	-	0.0963/ 5.99	-
9	H	SCOMe	H	H	0.1273/ 7.55	-	0.0982/ 6.43	0.1240/ 7.51
10	SPh	H	H	H	-	0.09212/ 6.73	0.09062/ 6.45	0.11589/ 7.55
11	SPh	H	H	SPh	-	0.09795/ 6.74	0.09795/ 6.74	-
12	SMe	H	H	H	-	0.09368/ 6.42	0.09087/ 6.36	0.11768/ 7.47
13	SPh	H	H	Me	-	0.09395/ 6.60	0.09262/ 6.06	-
14	Me	H	H	SMe	-	0.08958/ 5.95	0.09331/ 6.35	-

Tabla 16 (Cont.). Densidades de carga,  $Q_H$ , calculadas por MNDO y desplazamientos químicos de  $^1H$  observados,  $\delta(^1H)_{obs}$ , para los hidrógenos del anillo de furano en los compuestos 3-6, 9-15, 18-25, 27-36, 41 y 43-60.



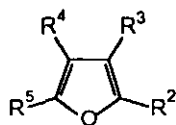
Furano n°	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$Q_H/\delta(^1H)_{obs}$			
					H2	H3	H4	H5
15	b	H	H	H	-	0.09107/ 6.61	0.09177/ 6.36	0.11892/ 7.46
18	SPh	H	Me	H	-	0.0956/ 6.61	-	0.1197/ 7.34
19	SPh	Me	H	H	-	-	0.09645/ 6.39	0.11682/ 7.50
20	CO <sub>2</sub> H	Br	H	H	-	-	0.1082/ 6.68	0.1291/ 7.60
21	CO <sub>2</sub> H	Br	H	SPh	-	-	0.1083/ 6.58	-
22	SPh	H	Br	H	-	0.1065/ 6.75	-	0.1308/ 7.55
23	SMe	Br	H	H	-	-	0.1044/ 6.47	0.1242/ 7.44
24	H	Br	Br	H	0.13335/ 7.45	-	-	0.13335/ 7.45
25	SMe	Br	Br	H	-	-	-	0.1351/ 7.54
27	H	Br	Me	H	0.1311/ 7.39	-	-	0.1226/ 7.19
28	SMe	Br	Me	H	-	-	-	0.1245/ 7.28
29	H	SH	H	H	0.12177/ 7.42	-	0.08897/ 6.37	0.11854/ 7.39
30	H	SPh	H	H	0.11849/ 7.60	-	0.09316/ 6.43	0.1170/ 7.49
31	H	SMe	H	H	0.1210/ 7.35	-	0.09247/ 6.41	0.11882/ 7.41

Tabla 16 (Cont.). Densidades de carga,  $Q_H$ , calculadas por MNDO y desplazamientos químicos de  $^1H$  observados,  $\delta(^1H)_{obs}$ , para los hidrógenos del anillo de furano en los compuestos 3-6, 9-15, 18-25, 27-36, 41 y 43-60.



Furano n°	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$Q_H/\delta(^1H)_{obs}$			
					H2	H3	H4	H5
32	H	SCOPh	H	H	0.1261/ 7.65	-	0.0979/ 6.53	0.1229/ 7.58
33	Me	Br	H	H	-	-	0.1017/ 6.33	0.1228/ 7.24
34	Me	SPh	H	H	-	-	0.09514/ 6.37	0.12172/ 7.37
35	H	Br	SMe	H	0.1329/ 7.47	-	-	0.1303/ 7.38
36	H	SMe	SMe	H	0.12147/ 7.36	-	-	0.12147/ 7.36
41	Me	Br	Br	H	-	-	-	0.1338/ 7.34
43	SMe	H	Br	H	-	0.1080/ 6.45	-	0.1315/ 7.47
44	H	Me	SMe	H	0.11951/ 7.22	-	-	0.12007/ 7.32
45	H	Et	SMe	H	0.1194/ 7.21	-	-	0.12016/ 7.31
46	Et	SMe	H	H	-	-	0.09197/ 6.36	0.11915/ 7.28
47	Me	Br	H	SPh	-	-	0.1064/ 6.70	-
48	SMe	Me	H	H	-	-	0.0910/ 6.28	0.11827/ 7.40
49	Et	H	H	SMe	-	0.08982/ 5.96	0.09179/ 6.36	-
50	SMe	H	Me	H	-	0.09182/ 6.29	-	0.11785/ 7.24

Tabla 16 (Cont.). Densidades de carga,  $Q_H$ , calculadas por MNDO y desplazamientos químicos de  $^1H$  observados,  $\delta(^1H)_{obs}$ , para los hidrógenos del anillo de furano en los compuestos 3-6, 9-15, 18-25, 27-36, 41 y 43-60.



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$Q_H/\delta(^1H)_{obs}$			
					H2	H3	H4	H5
51	SMe	Me	Me	H	-	-	-	0.11853/ 7.22
52	Me	SMe	H	H	-	-	0.09217/ 6.37	0.11909/ 7.27
53	Me	SMe	Me	H	-	-	-	0.11963/ 7.10
54	Et	SMe	Me	H	-	-	-	0.1214/ 7.12
55	Me	SPh	H	Me	-	-	0.0942/ 5.93	-
56	Et	SPh	H	H	-	-	0.0954/ 6.36	0.1210/ 7.38
57	Me	SMe	H	Me	-	-	0.09089/ 5.94	-
58	H	Br	H	H	0.1295/ 7.43	-	0.1019/ 6.45	0.1230/ 7.36
59	H	Br	Et	H	0.1299/ 7.39	-	-	0.1230/ 7.39
60	Et	Br	H	H	-	-	0.1017/ 6.34	0.1227/ 7.26

<sup>a</sup> -S-S-(2,5-dimetil)furilo. <sup>b</sup> -S-2-furilo.

Los resultados de las regresiones lineales entre las densidades de carga calculadas por MNDO sobre los hidrógenos del anillo de furano y los desplazamientos químicos observados en  $^1H$ -RMN para los hidrógenos correspondientes han sido recogidos en la Tabla 17.



Tabla 17. Regresiones lineales entre las densidades de carga,  $Q_H$ , calculadas por MNDO y los desplazamientos químicos protónicos observados,  $\delta(^1H)_{obs}$ .

Tipo de furano	n° de puntos	Ecuación de la recta	Coefficiente de correlación
Todos los furanos	89	$\delta(^1H)_{obs}=40.3Q_H+2.45$	0.923
Monosustituídos	30	$\delta(^1H)_{obs}=37.7Q_H+2.90$	0.953
Disustituídos	45	$\delta(^1H)_{obs}=37.4Q_H+2.75$	0.947
Trisustituídos	14	$\delta(^1H)_{obs}=41.0Q_H+2.13$	0.975

En todos los casos se obtienen unos coeficientes de correlación buenos y el número de datos incluidos en las correlaciones avalan la fiabilidad de las mismas, por lo que se puede establecer inequívocamente la existencia de una proporcionalidad entre el desplazamiento químico observado en  $^1H$ -RMN y la densidad de carga localizada en el hidrógeno correspondiente.

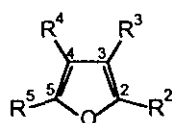
### 3.6.2. Regresiones lineales entre los desplazamientos químicos de $^{13}C$ , $\delta(^{13}C)$ , y las densidades de carga localizadas sobre los carbonos, $Q_C$ .

En la bibliografía está bien establecida la existencia de una correlación entre el desplazamiento químico observado de  $^{13}C$  y la densidad de carga localizada sobre el carbono correspondiente.<sup>175</sup> Por ello, se ha planteado en esta Memoria el estudio de las posibles regresiones lineales existentes entre las densidades de carga calculadas por MNDO localizadas en los carbonos  $sp^2$  del anillo de furano y los desplazamientos químicos de  $^{13}C$  observados para los carbonos correspondientes. En la Tabla 18 se han recogido las densidades de carga calculadas por MNDO junto con los desplazamientos químicos de  $^{13}C$  observados.

La regresión lineal entre las densidades de carga calculadas por MNDO y los desplazamientos químicos observados para los carbonos del anillo de furano para todos los compuestos referidos en la Tabla 18 no es muy satisfactoria (156 puntos; coeficiente de correlación:  $r=0.727$ ), aunque si se observa una tendencia semicuantitativa entre el aumento de la carga y el incremento del desplazamiento químico, y también se justifica cualitativamente que los carbonos de tipo  $\alpha$  (C2 y C5) aparezcan más desapantallados (densidad de carga negativa menor) que los

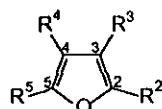
carbonos de tipo  $\beta$  (C3 y C4). No obstante, si se procede al estudio individualizado de las regresiones lineales  $Q_C/\delta(^{13}C)_{obs}$  para cada uno de los furanos referidos en la Tabla 18 (excluyendo los cuatro furanos simétricos: 24, 26, 36 y 40) se pueden formular algunas consideraciones de interés. Los resultados de las regresiones lineales  $Q_C/\delta(^{13}C)_{obs}$  individualizadas han sido recogidos en la Tabla 19.

Tabla 18. Densidades de carga,  $Q_C$ , calculadas por MNDO y desplazamientos químicos de  $^{13}C$  observados para los carbonos del anillo de furano de los compuestos 3-6, 9, 10, 12-15, 20-28, 30-36, 40-42, 44, 46, 49-55, 57, 58 y 61.



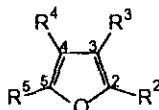
Furano nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$Q_C/\delta(^{13}C)_{obs}$			
					C2	C3	C4	C5
3	Me	SCOMe	H	Me	-0.00291/ 154.1	-0.17221/ 104.3	-0.09209/ 110.0	-0.03891/ 150.4
4	Me	SH	H	Me	-0.04773/ 151.7	-0.1356/ 102.2	-0.13194/ 111.2	-0.0282/ 149.7
5	Me	a	H	Me	0.0411/ 155.0	-0.2997/ 112.9	-0.06675/ 110.0	-0.0508/ 150.2
6	Me	SCOPh	H	Me	0.0414/ 154.7	-0.2834/ 103.2	-0.0638/ 110.4	-0.0483/ 150.6
9	H	SCOMe	H	H	0.0729/ 145.7	-0.3039/ 109.5	-0.0835/ 114.1	-0.0143/ 143.8
10	SPh	H	H	H	-0.08777/ 142.9	-0.13672/ 119.4	-0.11968/ 111.7	-0.02439/ 146.4
12	SMe	H	H	H	-0.0557/ 147.2	-0.11065/ 114.1	-0.1341/ 111.3	-0.00699/ 144.7
13	SPh	H	H	Me	-0.07149/ 140.1	-0.14816/ 121.1	-0.08001/ 108.0	-0.04357/ 156.7
14	Me	H	H	SMe	-0.04324/ 154.9	-0.11249/ 107.5	-0.11324/ 116.2	-0.0505/ 144.5
15	b	H	H	H	-0.13985/ 142.7	-0.09972/ 116.7	-0.13469/ 111.5	0.00017/ 145.6
20	CO <sub>2</sub> H	Br	H	H	-0.0076/ 140.2	-0.1059/ 111.0	-0.1123/ 117.3	0.0219/ 146.8

Tabla 18 (Cont.). Densidades de carga,  $Q_C$ , calculadas por MNDO y desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  observados para los carbonos del anillo de furano de los compuestos 3-6, 9, 10, 12-15, 20-28, 30-36, 40-42, 44, 46, 49-55, 57, 58 y 61.



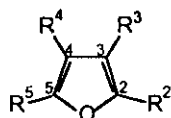
Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$Q_C/\delta(^{13}\text{C})_{\text{obs}}$			
					C2	C3	C4	C5
21	CO <sub>2</sub> H	Br	H	SPh	0.0099/ 142.0	-0.1163/ 111.4	-0.0715/ 120.6	-0.1399/ 152.8
22	SPh	H	Br	H	-0.1755/ 142.3	-0.0354/ 121.3	-0.1914/ 100.5	0.0561/ 144.5
23	SMe	Br	H	H	-0.1321/ 145.6	-0.1158/ 106.2	-0.1107/ 115.0	0.0111/ 144.9
24	H	Br	Br	H	-0.01899/ 141.4	-0.15374/ 103.8	-0.15374/ 103.8	-0.01899/ 141.4
25	SMe	Br	Br	H	-0.1336/ 146.7	-0.0872/ 109.5	-0.1658/ 104.6	0.0582/ 142.9
26	SMe	Br	Br	SMe	-0.10755/ 148.0	-0.1058/ 109.7	-0.1058/ 109.7	-0.10755/ 148.0
27	H	Br	Me	H	0.0316/ 140.6	-0.1611/ 103.4	-0.1380/ 120.7	0.0108/ 139.5
28	SMe	Br	Me	H	-0.1340/ 144.9	-0.1007/ 110.0	-0.1496/ 122.6	0.0309/ 141.1
30	H	SPh	H	H	-0.00588/ 146.0	-0.21367/ 113.8	-0.12114/ 114.5	-0.01095/ 144.1
31	H	SMe	H	H	0.00648/ 140.9	-0.17105/ 118.7	-0.12504/ 112.2	-0.01111/ 143.3
32	H	SCOPh	H	H	0.0718/ 146.0	-0.2990/ 108.6	-0.0828/ 114.3	-0.017/ 143.7
33	Me	Br	H	H	-0.0005/ 149.3	-0.1592/ 96.0	-0.1022/ 113.5	-0.0054/ 140.8
34	Me	SPh	H	H	0.0139/ 156.7	-0.19362/ 107.6	-0.11733/ 115.3	-0.00047/ 141.1
35	H	Br	SMe	H	0.0277/ 141.7	-0.1443/ 104.8	-0.2656/ 120.3	0.0559/ 143.0

Tabla 18 (Cont.). Densidades de carga,  $Q_C$ , calculadas por MNDO y desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  observados para los carbonos del anillo de furano de los compuestos 3-6, 9, 10, 12-15, 20-28, 30-36, 40-42, 44, 46, 49-55, 57, 58 y 61.



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$Q_C/\delta(^{13}\text{C})_{\text{obs}}$			
					C2	C3	C4	C5
36	H	SMe	SMe	H	0.00445/ 142.6	-0.160205/ 128.7	-0.160205/ 128.7	0.00445/ 142.6
40	Me	Br	Br	Me	0.00555/ 147.5	-0.1355/ 99.7	-0.1355/ 99.7	0.00555/ 147.5
41	Me	Br	Br	H	0.0011/ 150.3	-0.1326/ 100.1	-0.1536/ 103.6	0.0400/ 138.9
42	Me	Br	SPh	Me	-0.0033/ 147.9	-0.1242/ 103.0	-0.2569/ 110.8	0.0224/ 155.7
44	H	Me	SMe	H	0.00716/ 140.0	-0.16021/ 119.7	-0.15552/ 121.8	0.00126/ 142.4
46	Et	SMe	H	H	-0.01758/ 158.0	-0.15027/ 111.2	-0.12908/ 113.8	-0.00515/ 140.4
49	Et	H	H	SMe	-0.03021/ 160.6	-0.11423/ 105.7	-0.1116/ 115.9	-0.05272/ 144.6
50	SMe	H	Me	H	-0.06416/ 146.9	-0.08957/ 116.7	-0.17815/ 121.6	0.01826/ 141.4
51	SMe	Me	Me	H	-0.04423/ 142.5	-0.12868/ 125.8	-0.16163/ 121.7	0.01474/ 140.6
52	Me	SMe	H	H	-0.02916/ 153.1	-0.14868/ 112.1	-0.12496/ 113.8	-0.00419/ 140.4
53	Me	SMe	Me	H	-0.0333/ 155.0	-0.13108/ 113.2	-0.16735/ 123.1	0.01515/ 136.9
54	Et	SMe	Me	H	0.0280/ 160.0	-0.2621/ 112.3	-0.1359/ 123.1	0.0060/ 137.0
55	Me	SPh	H	Me	0.0204/ 154.9	-0.2813/ 107.6	-0.0819/ 110.8	-0.0460/ 150.6
57	Me	SMe	H	Me	-0.02202/ 149.9	-0.15291/ 112.3	-0.10671/ 109.4	-0.04202/ 151.2

Tabla 18 (Cont.). Densidades de carga,  $Q_C$ , calculadas por MNDO y desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  observados para los carbonos del anillo de furano de los compuestos 3-6, 9, 10, 12-15, 20-28, 30-36, 40-42, 44, 46, 49-55, 57, 58 y 61.



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$Q_C/\delta(^{13}\text{C})_{\text{obs}}$			
					C2	C3	C4	C5
58	H	Br	H	H	0.0349/ 140.9	-0.1784/ 99.5	-0.0989/ 113.2	-0.0103/ 143.4
61	Me	Br	Me	Me	0.0029/ 145.7	-0.1475/ 99.6	-0.1204/ 114.7	-0.0209/ 145.0

<sup>a</sup> -S-S-3-(2,5-dimetil)furilo. <sup>b</sup> -S-2-furilo.

Tabla 19. Regresiones lineales  $Q_C/\delta(^{13}\text{C})_{\text{obs}}$  individualizadas para cada uno de los furanos referidos en la Tabla 17.

Furano n°	Coefficiente de correlación	Furano n°	Coefficiente de correlación	Furano n°	Coefficiente de correlación
3	0.919	23	0.483*	46	0.921
4	0.978	25	0.488*	49	0.990
5	0.695*	27	0.949	50	0.651*
6	0.795*	28	0.334*	51	0.929
9	0.859*	30	0.930	52	0.918
10	0.842*	31	0.914	53	0.712*
12	0.911	32	0.868*	54	0.466*
13	0.597*	33	0.993	55	0.795*
14	0.987	34	0.960	57	0.919
15	0.503*	35	0.773*	58	0.966
20	0.982	41	0.928	61	0.986
21	0.080*	42	0.993	-	-
22	0.496*	44	0.993	-	-

De acuerdo con los resultados recogidos en la Tabla 19 hay 17 furanos (marcados con un asterisco) en los que las correlaciones lineales  $Q_C/\delta(^{13}C)_{obs}$  no son satisfactorias. A partir de estos resultados se puede concluir que el método semiempírico MNDO no permite una estimación adecuada de la densidad de carga localizada en los carbonos del anillo de furano cuando el furano considerado presenta alguno de los siguientes rasgos estructurales:

- dos heteroátomos de azufre
- un grupo SCOPh
- un grupo SCOMe
- un grupo SPh en posición 2 (ó 5)
- un grupo SMe y un Br en posiciones contiguas (con la excepción del furano 51.
- un grupo SMe y dos grupos alquilo en posiciones contiguas.
- un grupo SMe y un metilo en posiciones relativas 2 y 4, respectivamente.

Estas excepciones son bastante razonables si se tiene en cuenta que la parametrización del azufre en el método semiempírico MNDO no incluye los orbitales *d* por lo que no se evaluarán los efectos electrónicos en los puedan participar estos orbitales.<sup>167</sup> Por otra parte, el fallo en la evaluación de la influencia de los grupos SCOPh y SCOMe puede deberse a que el método MNDO no evalúa correctamente la distribución del efecto conjugativo donador del heteroátomo de azufre entre el grupo CO contiguo y el anillo de furano. Asimismo, el método MNDO tampoco evalúa correctamente la distribución del efecto +*K* del azufre en el grupo SPh entre el anillo bencénico y el anillo de furano. Por último, el método MNDO tampoco evalúa correctamente las interacciones electrónicas y/o estéricas entre el grupo SMe y un bromo, o dos grupos alquilo en posiciones contiguas o un grupo alquilo en posición relativa 2-4.

Por ello, si se descartan de las regresiones lineales los furanos que presentan uno de los rasgos estructurales anteriormente indicados se obtienen unos buenos coeficientes de correlación. Los resultados han sido recogidos en la Tabla 20.

Tabla 20. Regresiones lineales  $Q_C/\delta(^{13}C)_{obs}$  para los furanos 3, 4, 12, 14, 20, 24, 27, 30, 31, 33, 34, 36, 40-42, 44, 46, 49, 51, 52, 57, 58 y 61.

Tipo de furano	nº de puntos	Ecuación de la recta	Coefficiente de correlación
Todos los furanos <sup>a</sup>	78	$\delta(^{13}C)_{obs}=270.84Q_C+148.11$	0.920
Monosustituidos <sup>b</sup>	14	$\delta(^{13}C)_{obs}=242.28Q_C+144.0$	0.931
Disustituidos <sup>c</sup>	34	$\delta(^{13}C)_{obs}=245.16Q_C+145.04$	0.900
Trisustituidos <sup>d</sup>	17	$\delta(^{13}C)_{obs}=347.70Q_C+157.43$	0.924
Tetrasustituidos <sup>e</sup>	9	$\delta(^{13}C)_{obs}=329.87Q_C+147.85$	0.989

<sup>a</sup> Excluyendo las contribuciones de los carbonos C3 de los furanos 30 y 31, C5 de los furanos 41 y 51 y C4 de los furanos 42 y 51. <sup>b</sup> Excluyendo las contribuciones del carbono C3 de los furanos 30 y 31.

<sup>c</sup> Excluyendo las contribuciones de los siguientes carbonos: C2 de 27, C3 y C4 de 49, C2 y C5 de 49 y C2 de 52. <sup>d</sup> Excluyendo la contribución de los carbonos C5 de los furanos 41 y 51, y el carbono C4 de 51. <sup>e</sup> Excluyendo la contribución del carbono C4 del furano 42.

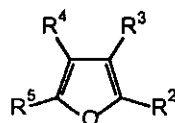
Las regresiones lineales recogidas en la Tabla 20 son muy satisfactorias. Una consideración cuidadosa de las exclusiones especificadas en el pie de la Tabla 20 permite concluir que en los furanos 27, 30, 31, 41, 42, 49, 51 y 52 están presentes los siguientes rasgos estructurales comunes que no se evalúan adecuadamente mediante el método MNDO:

- 1.-Un grupo SPh o SMe en posición  $\alpha$  o  $\gamma$  respecto al carbono excluido.
- 2.- Un bromo en  $\alpha$  respecto al carbono excluido.
- 3.- Un bromo o un SMe en posición *ipso* respecto al carbono excluido.

### 3.6.3. Regresiones lineales entre las constantes de acoplamiento vecinal y de largo alcance con la distancia entre los hidrógenos implicados en el acoplamiento.

La magnitud de las constantes de acoplamiento  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  es muy sensible a la geometría del camino de acoplamiento<sup>176</sup> y, en particular, a la distancia entre los hidrógenos implicados en el acoplamiento. Por ello, se han estudiado en esta Memoria las posibles regresiones lineales entre la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinal y de largo alcance en las que participan hidrógenos del anillo de furano. Para ello se ha procedido a la optimización de la geometría con el método semiempírico MNDO y se han computado las distancias correspondientes. Los resultados han sido recogidos en la Tabla 21 junto con los valores de las constantes de acoplamiento implicadas.

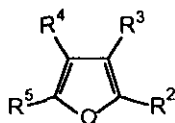
Tabla 21. Distancias  $d(\text{H}_i, \text{H}_j)$  (Å) calculadas por MNDO y constantes de acoplamiento  $^n\text{J}(\text{H}_i, \text{H}_j)$  (Hz)<sup>a</sup> de los furanos 3, 5, 9, 10, 12-15, 18-20, 22, 23, 27-35, 41, 43-55 y 57-60.



Furano nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$d(\text{H}_i, \text{H}_j)$ (Å)/ $^n\text{J}(\text{H}_i, \text{H}_j)$ (Hz)
3	Me	SCOMe	H	Me	5.2087/0.6
5	Me	b	H	Me	5.6594/0.5; 3.4928/1.1
9	H	SCOMe	H	H	2.7810/1.7; 4.3720/0.8
10	SPh	H	H	H	2.7326/3.3; 2.7690/2.1; 4.3578/0.8
12	SMe	H	H	H	2.7308/3.3; 2.7749/2.1; 4.3661/0.8
13	SPh	H	H	Me	2.7298/3.0; 3.7295/1.0; 5.5398/0.4
14	Me	H	H	SMe	2.7204/3.3; 3.4921/1.2; 5.2672/0.3
15	-S-2-furilo	H	H	H	2.7275/3.2; 2.7816/2.1; 4.3619/1.0
18	SPh	H	Me	H	3.4142/1.1
19	SPh	Me	H	H	2.7272/1.9; 5.5345/0.5
20	CO <sub>2</sub> H	Br	H	H	2.7843/1.8
22	SPh	H	Br	H	4.3711/1.2
23	SMe	Br	H	H	2.7837/2.1
27	SMe	Br	Me	H	3.4768/1.2
29	H	SH	H	H	2.7640/1.8



Tabla 21 (Cont.). Distancias  $d(H_i, H_j)$  (Å) calculadas por MNDO y constantes de acoplamiento  $^nJ(H_i, H_j)$  (Hz)<sup>a</sup> de los furanos 3, 5, 9, 10, 12-15, 18-20, 22, 23, 27-35, 41, 43-55 y 57-60.



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$d(H_i, H_j)$ (Å)/ $^nJ(H_i, H_j)$ (Hz)
30	H	SPh	H	H	2.7680/2.0; 4.1319/1.7; 4.3712/0.8
31	H	SMe	H	H	2.7727/1.8; 4.3697/0.8
32	H	SCOPh	H	H	2.7790/2.0; 4.3687/1.5; 4.1424/0.9
33	Me	Br	H	H	2.7819/2.1; 5.1400/0.5
34	Me	SPh	H	H	2.7443/2.0; 5.4098/0.4
35	H	Br	SMe	H	4.1452/1.5
41	Me	Br	Br	H	5.0092/0.3
43	SMe	H	Br	H	4.3739/0.9
44	H	Me	SMe	H	4.1383/1.6; 3.4660/1.2; 5.2712/0.4
45	H	Et	SMe	H	4.1344/1.2; 3.3905/1.8
46	Et	SMe	H	H	2.7744/1.8; 5.2114/0.3
47	Me	Br	H	SPh	5.2717/0.6
48	SMe	Me	H	H	2.7712/1.9; 4.3359/0.5
49	Et	H	H	SMe	2.7159/3.0; 3.3525/1.1
50	SMe	H	Me	H	3.4800/1.2
51	SMe	Me	Me	H	3.4507/1.2; 5.2798/0.6
52	Me	SMe	H	H	2.7738/2.0; 5.1324/0.4
53	Me	SMe	Me	H	3.4634/1.2; 4.9797/0.5
54	Et	SMe	Me	H	3.46809/1.2
55	Me	SPh	H	Me	3.4889/1.2; 5.6595/0.5
57	Me	SMe	H	Me	3.4868/1.1; 5.2733/0.5
58	H	Br	H	H	2.6906/2.1; 4.1463/1.6; 4.3736/0.8
59	H	Br	Et	H	3.67128/1.2
60	Et	Br	H	H	2.7823/2.1

<sup>a</sup> La asignación de las constantes de acoplamiento está recogida en la Tabla 4.

<sup>b</sup> -S-S-3-(2,5-dimetil)furilo.

Los resultados de las regresiones lineales entre las constantes de acoplamiento vecinal,  $^3J(H_i, H_j)$ , y de largo alcance,  $^nJ(H_i, H_j)$  ( $n \geq 4$ ), y las distancias entre los hidrógenos implicados son muy satisfactorios y han sido recogidas en la Tabla 22. Estos resultados ponen de manifiesto que la optimización geométrica de los furanos mediante el método MNDO ha sido adecuada.

Tabla 22. Regresiones lineales  $d(H_i, H_j)$  (Å)/ $^nJ(H_i, H_j)$  (Hz)

Tipo de acoplamiento	nº de puntos	Ecuación de la recta	Coefficiente de correlación <sup>a</sup>
Vecinal, $^3J(H_i, H_j)$	21	$^3J(H_i, H_j) = -26.65d(H_i, H_j) + 75.92$	-0.919
Largo alcance, $^nJ(H_i, H_j)$ ( $n \geq 4$ )	43	$^nJ(H_i, H_j) = -0.43d(H_i, H_j) + 2.68$	-0.930

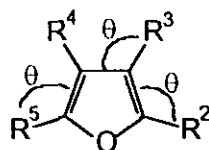
<sup>a</sup> El signo negativo del coeficiente de correlación se debe a la relación inversa que existe entre la magnitud del acoplamiento y la distancia entre los hidrógenos implicados.

#### 3.6.4. Regresión lineal entre las constantes de acoplamiento vecinal $^3J(H_i, H_j)$ y el ángulo de valencia $\theta$ .

La interpretación teórica de la magnitud del acoplamiento vecinal  $^3J(H_i, H_j)$  está perfectamente establecida en la bibliografía.<sup>177</sup> El valor de la constante de acoplamiento vecinal depende de cuatro factores: el ángulo diedro,  $\phi$ , entre los enlaces C-H del fragmento H-C-C-H; la longitud del enlace carbono-carbono,  $d_{C-C}$ , del fragmento H-C-C-H; los ángulos de valencia  $\theta$  y  $\theta'$  del fragmento H-C-C-H; y la electronegatividad de los sustituyentes presentes en el fragmento H-C-C-H.

En la serie de furanos estudiados en esta Memoria el ángulo diedro,  $\phi$ , entre los enlaces C-H del fragmento H-C-C-H implicado en el acoplamiento vecinal es nulo por lo que no constituye un factor estructural que determine la magnitud del acoplamiento  $^3J(H_i, H_j)$ . Por ello se ha estudiado la posible correlación lineal entre la magnitud de las constantes de acoplamiento  $^3J(H_i, H_j)$  y el parámetro geométrico  $\theta$  calculado mediante el método MNDO. Los valores de los ángulos de valencia  $\theta$  calculados por MNDO, junto con las constantes de acoplamiento  $^3J(H_i, H_j)$  han sido recogidos en la Tabla 23.

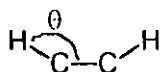
Tabla 23. Ángulos de valencia,  $\theta$  ( $^\circ$ ), calculados por MNDO y constantes de acoplamiento,  $^3J(H_i, H_j)$  (Hz), observadas para los furanos 9, 10, 12-15, 19, 20, 23, 29-34, 46, 48, 49, 52, 58 y 60.



Furano nº	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	$\theta$ ( $^\circ$ )/ $^3J(H_i, H_j)$ (Hz)
9	H	SCOMe	H	H	132.9100/1.7
10	SPh	H	H	H	126.4226/3.3; 131.6063/2.1
12	SMe	H	H	H	126.5762/3.3; 132.3520/2.1
13	SPh	H	H	Me	126.1908/3.0
14	Me	H	H	SMe	126.0746/3.3
15	-S-2-furilo	H	H	H	126.7430/3.2; 132.7889/2.1
19	SPh	Me	H	H	130.6464/1.9
20	CO <sub>2</sub> H	Br	H	H	132.4996/1.8
23	SMe	Br	H	H	132.3500/2.1
29	H	SH	H	H	132.3807/1.8
30	H	SPh	H	H	132.0259/2.0
31	H	SMe	H	H	132.5184/1.8
32	H	SCOPh	H	H	132.7700/2.0
33	Me	Br	H	H	132.5400/2.1
34	Me	SPh	H	H	130.9959/2.0
46	Et	SMe	H	H	132.7294/1.8
48	SMe	Me	H	H	132.5451/1.9
49	Et	H	H	SMe	126.5114/3.0
52	Me	SMe	H	H	132.6617/2.0
58	H	Br	H	H	132.5625/2.1
60	Et	Br	H	H	132.6000/2.1

El resultado de las regresión lineal recogido en la Tabla 24 es excelente. El signo negativo del coeficiente de correlación para la regresión lineal entre el ángulo de valencia y el acoplamiento vecinal se debe a la relación inversa que existe entre los dos parámetros ya que al disminuir el ángulo de valencia aumenta la constante de acoplamiento.

Tabla 24. Regresión lineal entre los ángulos de valencia,  $\theta$  ( $^{\circ}$ ), calculados por MNDO y las constantes de acoplamiento vecinal  $^3J(H_i, H_j)$  (Hz) observadas.



Parámetro geométrico	nº de puntos	Ecuación de la recta	Coefficiente de correlación
$\theta$	24	$^3J(H_i, H_j) = -0.2039\theta + 28.96$	-0.956

Las regresiones lineales estudiadas en los apartados 3.6.1.-3.6.4. de este capítulo entre diversos parámetros estructurales y datos de RMN avalan los resultados obtenidos en la optimización geométrica de los furanos estudiados en esta Memoria mediante el método semiempírico MNDO:

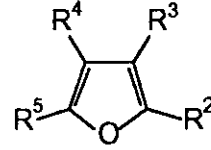
**4. RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD  
SENSORIAL DE DERIVADOS FURÁNICOS  
2- Y 3-MONOTIOSUSTITUIDOS.**

## 4.1. INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de procedimientos analíticos cada vez más refinados y sofisticados (fundamentalmente, la combinación HPLC-EM) ha provocado un incremento significativo de la información sobre los compuestos, presentes en proporciones de trazas, responsables del olor y sabor de los alimentos. Así, se han identificado en numerosos alimentos cocinados procedentes de la carne, grasas, pescado, verduras, frutas, cereales, aceites vegetales, frutos secos, leche, productos lácteos, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, tabaco, etc., cientos de componentes con una estructura heterocíclica muy amplia y diversa (ciclos pentagonales o hexagonales aislados o fusionados que incorporan uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre y nitrógeno).<sup>2,178</sup> Estos compuestos responsables de los sabores de los alimentos se originan durante su proceso de elaboración y cocinado mediante reacciones no enzimáticas, que se conocen como reacciones de Maillard.<sup>2,178</sup> Debido a la gran intensidad de su olor y sabor estos compuestos son muy apreciados por la industria alimentaria como aditivos saborizantes. La lista de alimentos elaborados en los que pueden utilizar estos aditivos es muy amplia: derivados de panadería, caldos y extractos concentrados de carne, condimentos, escabeches, mantequillas, margarinas, gelatinas, "puddings", helados, dulces, chicles, bebidas alcohólicas y no alcohólicas, tabaco, perfumes, etc.

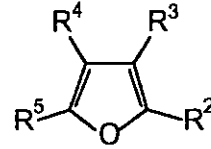
Dentro de este conjunto de aditivos con una estructura heterocíclica, destacan por su bajo nivel de detección (por debajo de 0.002 ppb), asociado con una sensación muy fuerte de olor y sabor, los furanos.<sup>179</sup> Por ello, estos compuestos son unos ingredientes ideales en la industria alimentaria, como lo revela el elevado número de patentes registradas en este campo.<sup>180</sup> Entre los furanos destacan, a su vez, los derivados tiosustituídos, por su gran intensidad en el nivel de evaluación y por su bajo nivel de detección.<sup>179</sup> En la Tabla 25 se han recogido las propiedades organolépticas más significativas de los furanos tiosustituídos detectados y caracterizados por la industria alimentaria.

Tabla 25. Propiedades organolépticas descritas para furanos tiosustituídos.



R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Propiedades organolépticas		Ref.
				Olor	Sabor (concentración, ppm).	
-S-2-furilo	H	H	H	pan tostado	-	181 <sup>a</sup>
-S-S-2-furilo	H	H	H	asado (fuerte, desagradable)	-	182
SH	H	H	Me	quemado, azufrado	-	182, 183
Me	SH	H	H	carne asada, caldo de carne	-	6, 183, 184
Me	SH	H	Me	carne asada	-	6, 183, 184 <sup>b</sup>
SMe	H	H	Me	afrutado, azufrado	-	182 <sup>c</sup>
Me	H	SH	H	herbáceo, carnoso	-	185 <sup>c</sup>
Me	SMe	H	H	carne, nota de tiamina	-	6, 183, 184 <sup>d</sup>
Me	S-SMe	H	H	carne, nota de tiamina	-	6, 183, 184
Me	S-SMe	H	Me	carne, nota de tiamina	-	2

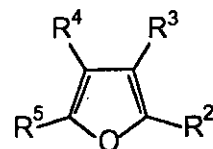
Tabla 25 (Cont.). Propiedades organolépticas descritas para furanos tiosustituídos.



R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Propiedades organolépticas		Ref.
				Olor	Sabor (concentración, ppm).	
Me	-S-3-(2,5-dimetil)furilo	H	Me	carne cocida sanguinolenta	-	183 <sup>e</sup>
Me	-S-S-3-(2,5-dimetil)furilo	H	Me	carne	-	185
Me	-S-S-3-(2-metil)furilo	H	H	carne cocida	-	183
Me	-S-3-(2,5-dimetil)-3-furilo	H	Me	-	carne cocida	183
Me	-(S) <sub>3</sub> -3-(2-metil)furilo	H	H	caldo de carne	-	183
Me	-(S) <sub>4</sub> -3-(2-metil)furilo	H	H	buey braseado	buey braseado	183
Me	-S-S-5-(2-metil)furilo	H	H	goma quemada	-	181, 182
SH	H	H	H	café (desagradable)	-	134, 186
Me	SCOCHMe <sub>2</sub>	H	H	dulce, afrutado	carne asada (0.05)	134, 186
Me	SCOCHMe <sub>2</sub>	H	Me	jamón, vegetales verdes	jamón (0.1)	134, 186
Me	SCOCHMe <sub>2</sub>	H	Me	dulce, afrutado	carne asada (0.05)	134, 186
Me	SCOCH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	H	Me	cacao dulce	crema de cacao (0.1)	134, 186
Me	SCOCH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	H	H	verduras	verduras (0.1)	134, 186
Me	-S-CO-2-furilo	H	H	carne	hígado (0.02)	134, 186
Me	-S-CO-2-furilo	H	Me	carne	carne (0.1)	134, 186



Tabla 25 (Cont.). Propiedades organolépticas descritas para furanos tiosustituídos.



R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Propiedades organolépticas		Ref.
				Olor	Sabor (concentración, ppm).	
Me	-SCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	flores, carne (agrio)	flores (0.1)	134, 186
Me	-SCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	Me	carne cocida, nueces	nueces (0.1)	134, 186
Me	SCOPh	H	Me	pollo asado	grasiento (2.0)	134, 186
Me	SCOBu <sup>t</sup>	H	H	carne asada	carne asada (0.1)	134, 186
Me	SCOBu <sup>t</sup>	H	Me	carne guisada	carne azufrada (0.5)	134, 186
Me	SCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	Me	carne	carne y nueces (0.5)	134, 186
Me	SCOCH(Et)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Me	carne asada, carne asada dulzona, verdura cocida	carne asada (0.1), carne asada dulzona (0.2), verdura y carne cocida (0.5)	134, 186
Me	SCOCHEt <sub>2</sub>	H	H	verdura cocida	verdura cocida (0.1)	134, 186
Me	SCOCH(Me)Et	H	H	carne asada dulzona	carne asada dulzona (0.05)	134, 186
Me	SCOCH(Me)Et	H	Me	asado dulce	asado dulce (0.1)	134, 186
Me	SCOCH=CHPh	H	Me	azúcar tostado	caucho quemado (2.0)	134, 186
Me	-SCO-Tol( <i>m</i> )	H	Me	carne asada, hígado	carne asada; hígado (1.0)	134, 186
Me	-SCO-C(Me)=CH <sub>2</sub> Et	H	Me	carne asada dulzona	carne asada dulzona y caucho quemado (0.1)	134, 186

<sup>a-f</sup> Estos furanos han sido descritos en esta Memoria: <sup>a</sup> 15, <sup>b</sup> 4, <sup>c</sup> 14, <sup>d</sup> 52, <sup>e</sup> 5, <sup>f</sup> 6.

La importancia económica de los furanos tiosustituídos como aditivos alimentarios se pone de manifiesto por el hecho de que entre setenta furanos utilizados por la industria como aditivos saborizantes de los alimentos, veinticuatro son furanos tiosustituídos.<sup>187</sup> Estos furanos han sido recogidos en la Tabla 26, junto con su número de catálogo de la FEMA (*Flavoring Extract Manufacturers Association*),<sup>187</sup> los alimentos en los que se utilizan como aditivos y el nivel máximo autorizado.<sup>188</sup>

Tabla 26. Furanos tiosustituídos utilizados en la industria alimentaria como aditivos saborizantes.

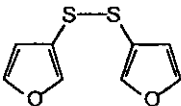
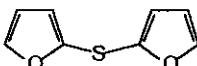
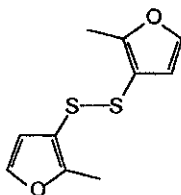
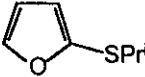
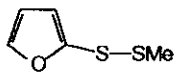
Furano	n° de catálogo FEMA	Alimentos	Nivel máximo autorizado (ppm)
	3257	bebidas no alcohólicas, dulces, helados, productos de panadería, gelatinas, "puddings", chicles, condimentos, escabeches, concentrados de carne, sopas	3.0
	3258 <sup>a</sup>	bebidas no alcohólicas, cremas de helados, dulces, productos de panadería, gelatinas, "puddings", chicles, condimentos, concentrados de carne, sopas	5.0
	3259	productos de panadería, condimentos, escabeches, concentrados de carne, sopas	0.1
	3161	bebidas no alcohólicas, helados, dulces, productos de panadería	0.5
	3362	bebidas no alcohólicas, cremas de helados	1.0

Tabla 26 (Cont.). Furanos tiosustituídos utilizados en la industria alimentaria como aditivos saborizantes.

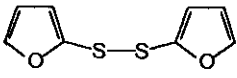
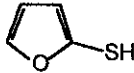
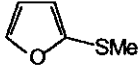
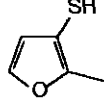
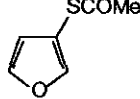
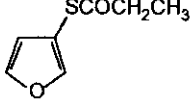
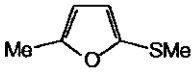
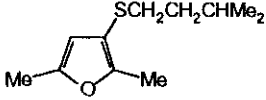
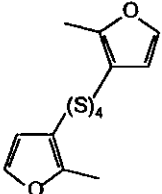
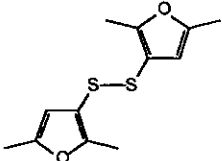
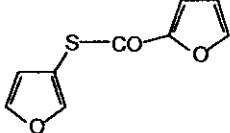
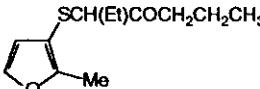
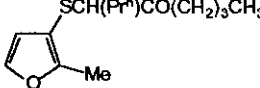
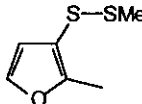
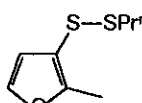
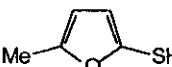
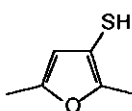
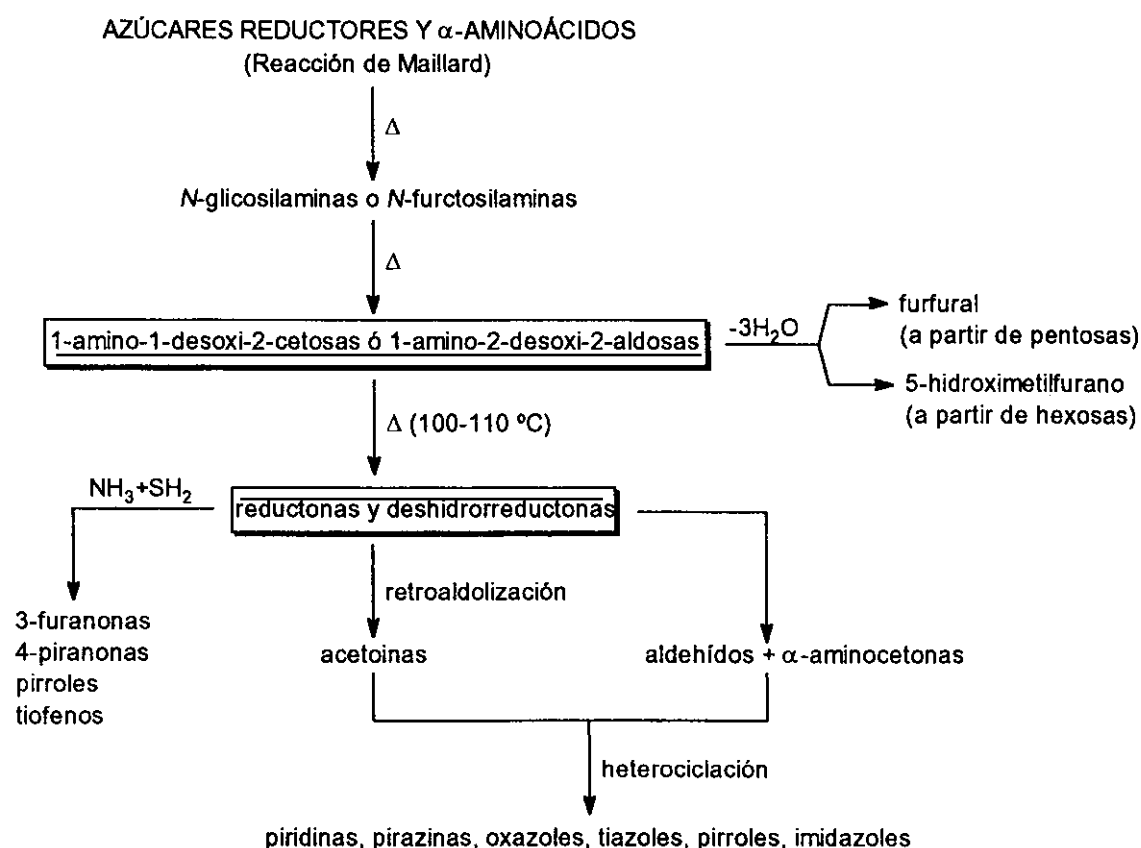
Furano	n° de catálogo FEMA	Alimentos	Nivel máximo autorizado (ppm)
	3146	bebidas no alcohólicas, helados, dulces, productos de panadería, gelatinas, "puddings", chicles, condimentos, concentrados de carne, sopas	1.0
	2493	bebidas no alcohólicas; helados; dulces; productos de panadería; gelatinas, "puddings"	0.5 0.5 2.0 2.1 0.1
	3160 <sup>b</sup>	bebidas no alcohólicas, crema de helados, dulces, gelatinas, "puddings"	1.0
	3188	productos de panadería, condimentos, concentrados de carne, sopas	0.3
	3162 <sup>c</sup>	bebidas no alcohólicas; cremas de helados, gelatinas, "puddings"; dulces	0.2 1.0 1.0 1.5
	3347	bebidas no alcohólicas, cremas de helados, dulces, productos de panadería	1.0
	3366 <sup>d</sup>	productos de panadería, concentrados de carne, sopas	1.5
	3482	productos de panadería, concentrados de carne, sopas	0.2

Tabla 26 (Cont.). Furanos tiosustituídos utilizados en la industria alimentaria como aditivos saborizantes.

Furano	n° de catálogo FEMA	Alimentos	Nivel máximo autorizado (ppm)
	3260	productos de panadería, concentrados de carne, sopas, cereales, condimentos, escabeches	0.1
	3476 <sup>e</sup>	productos de panadería, concentrados de carne, sopas	0.1
	3481	productos de panadería, concentrados de carne, sopas	0.2
	3570	-	-
	3571	-	-
	3573	-	-
	3607	-	-
	3609	-	-
	3451 <sup>f</sup>	-	-

<sup>a-f</sup> Estos furanos han sido descritos en esta Memoria: <sup>a</sup> 15, <sup>b</sup> 12, <sup>c</sup> 9, <sup>d</sup> 14, <sup>e</sup> 5, <sup>f</sup> 4.

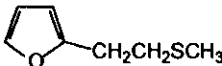
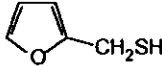
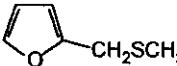
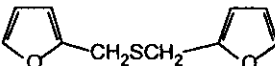
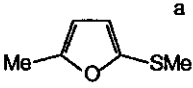
Los compuestos heterocíclicos responsables de los aromas y sabores de los alimentos se originan mediante procesos no enzimáticos durante su proceso de elaboración, tales como el tostado del café, cacao, té y productos secos, asado y/o fritura de las carnes, cocimiento del pan, patatas y productos de bollería, cocimiento de los vegetales, etc. Los precursores,<sup>189,190</sup> presentes en los alimentos básicos, son los azúcares reductores, aminoácidos, dipéptidos, y triglicéridos y sus derivados. La formación de estos aromas con estructura heterocíclica tiene lugar mediante una serie compleja de reacciones en las que los azúcares reductores y  $\alpha$ -aminoácidos (reacción de Maillard) juegan un papel fundamental (Esquema 4).<sup>191-193</sup>



- Esquema 4 -

La formación de los furanos, en general, y de los furanos tiosustituídos en particular, se ha estudiado en el transcurso del calentamiento de treinta mezclas utilizadas como sistemas modelo para racionalizar la formación de estos aromas durante la elaboración de los alimentos.<sup>194</sup> La formación de algunos de los aromas con una estructura de furano con sustituyentes que incorporen el azufre se ha estudiado con las mezclas que se han recogido en la Tabla 27.

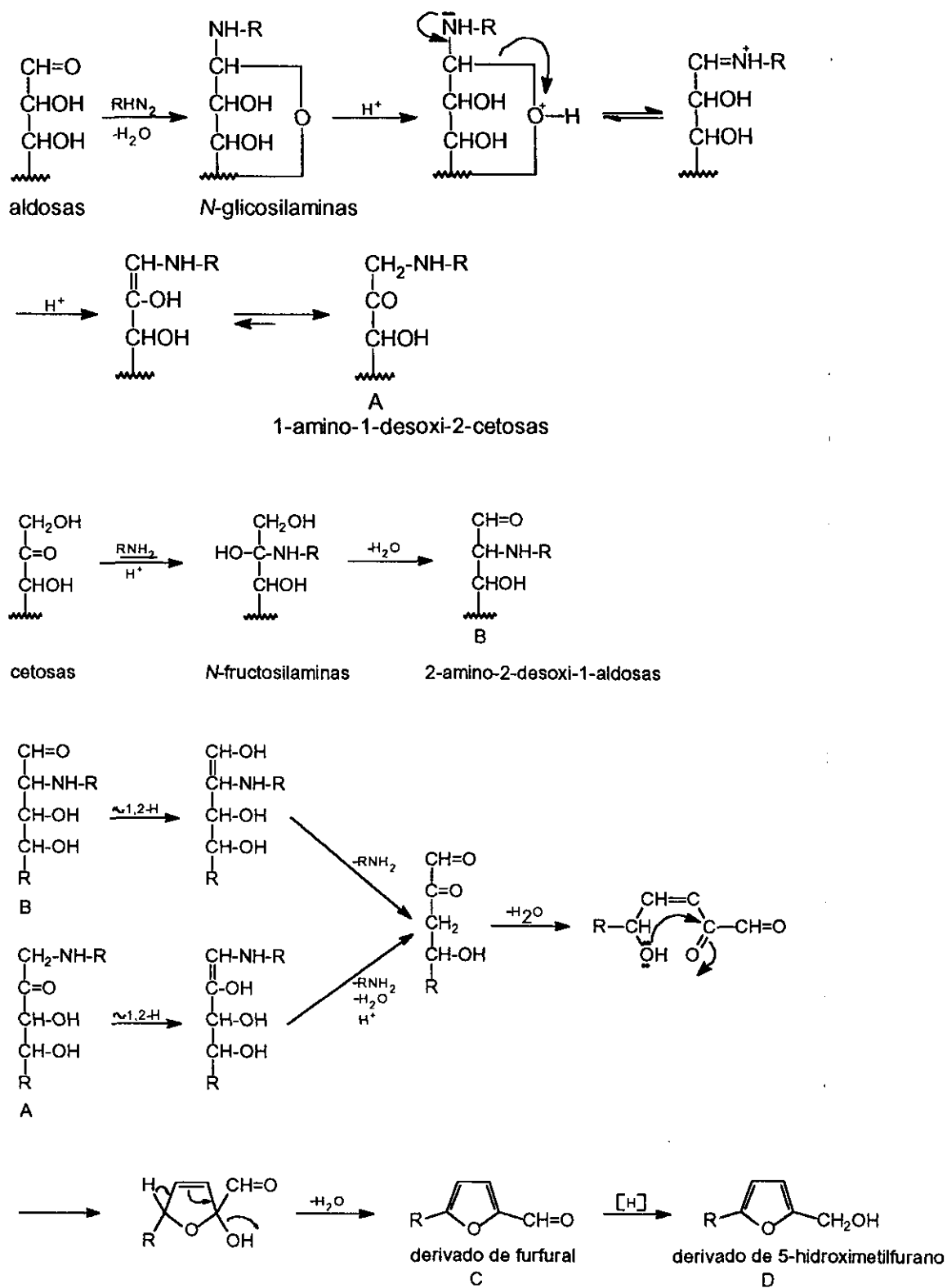
Tabla 27. Mezclas utilizadas en el estudio de la formación de furanos con sustituyentes que incorporen azufre en el transcurso de elaboración de los alimentos.

Furano	Mezclas modelo
	lactosa + caseína
	xilosa + cisteína; glucosa + H <sub>2</sub> S + NH <sub>3</sub> ; ácidos grasos insaturados
	glucosa + SH <sub>2</sub> ; glucosa + SH <sub>2</sub> + NH <sub>3</sub>
	furfural + SH <sub>2</sub> + NH <sub>3</sub>
	xilosa + cisteína; reacciones de fructosa catalizadas en medio básico

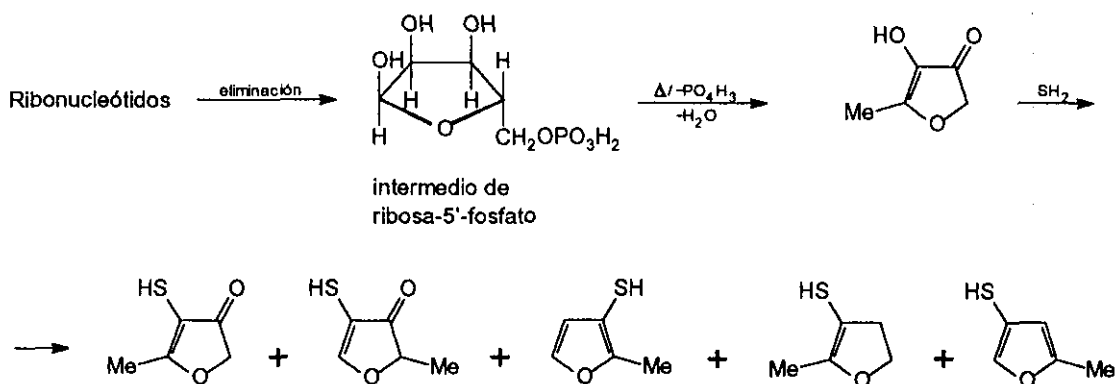
<sup>a</sup> Compuesto descrito en esta Memoria, 14.

En todos los casos, el furfural y el 5-hidroximetilfuran parecen ser los precursores clave de los furanos detectados como aromas. La formación de estos precursores se ha racionalizado mediante las reacciones que se resumen en el Esquema 5.

Por otra parte, C. H. T. Tonsbeck y col.<sup>202</sup> también han propuesto que los precursores de los furanos tiosustituídos detectados como aromas en los alimentos pueden ser los mercaptofuranos originados en el transcurso de procesos de hidrólisis enzimática de los ribonucleótidos que conducen a un intermedio de ribosa-5'-fosfato que, por pérdida de ácido fosfórico y agua, y reacción del compuesto originado con SH<sub>2</sub>, origina los mercaptofuranos indicados en el Esquema 6.



- Esquema 5 -



- Esquema 6 -

## 4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

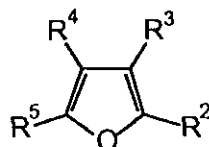
### 4.2.1. Tipificación estructural y actividad de furanos con átomos de azufre en su estructura.

Los protocolos de degustación de los dieciocho furanos tiosustituídos no bromados descritos en esta Memoria han sido realizadas en los Laboratorios de Investigación de Sanofi Bio-Industries, en Grasse (Francia) (filial de Elf Aquitaine), bajo la dirección del Dr. G. George. Las muestras de degustación fueron preparadas a partir de las muestras analíticas enviadas por nuestro Laboratorio (50-500 mg) mediante la disolución de las mismas a una concentración del 1% en etanol del 96%, y dilución de cada una de las disoluciones resultantes hasta una concentración del 1‰ en una disolución previamente preparada de 2 g de NaCl en 1 L de agua a una temperatura de 45 °C. Los resultados han sido recogidos en la Tabla 28.

La selección de los dieciocho furanos tiosustituídos enviados para la evaluación de sus propiedades organolépticas entre los treinta y dos furanos tiosustituídos no bromados descritos en esta Memoria, fue hecha teniendo en cuenta los antecedentes publicados en la bibliografía sobre la relación entre la estructura de furano sustituidos y su actividad como saborizantes de alimentos.<sup>203</sup> Algunos de los furanos recogidos en la Tabla 28 que resultaron ser inactivos fueron seleccionados para llevar a cabo una evaluación de la influencia de los sustituyentes sobre la actividad.



Tabla 28.<sup>a</sup> Evaluación de las propiedades organolépticas por degustación de los furanos tiosustituídos 3, 5, 6, 9, 10, 12-15, 30-32, 34, 44, 50, y 52-54.

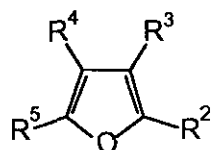


Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Propiedades organolépticas (sabor) (concentración, ppm)
3	Me	SCOMe	H	Me	ajo cocido, pollo (1 ppm)
5	Me		H	Me	carne (0.5 ppm)
6	Me	SCOPh	H	Me	no activo
9	H	SCOMe	H	H	cebolla, ajo (0.5 ppm)
10	SPh	H	H	H	carne, cebolla (0.5 ppm); goma quemada (1 ppm)
12	SMe	H	H	H	ajo (0.5 ppm); goma quemada (1 ppm)
13	SPh	H	H	Me	no activo
14	SMe	H	H	Me	café tostado (0.5 ppm)
15	-S-2-furilo	H	H	H	no activo
30	H	SPh	H	H	no activo
31	H	SMe	H	H	muy poco activo
32	H	SCOPh	H	H	muy poco activo
34	Me	SPh	H	H	no activo
44	H	SMe	Me	H	no activo
50	SMe	H	Me	H	no activo
52	Me	SMe	H	H	carne (0.5 ppm); goma quemada (1 ppm)
53	Me	SMe	Me	H	no activo
54	Me	SPh	H	Me	no activo

<sup>a</sup> Esta Memoria.

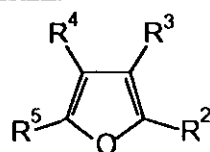
Los estudios tipo SAR sobre la relación entre la estructura y el olor y/o sabor de diversos compuestos están cobrando una importancia creciente en la bibliografía.<sup>203-207</sup> Por ello, se ha planteado un análisis lógico-estructural de los furanos evaluados experimentalmente en esta Memoria como potenciales saborizantes de alimentos (Tabla 28) y de otros furanos descritos previamente en la bibliografía<sup>203</sup> para los que se describían sus características organolépticas (Tabla 29). De este modo, se dispone de una base de datos que incluye 49 furanos tiosustituídos o que tengan un sustituyente que incorpore un heteroátomo de azufre en su estructura, de los cuales 18 son inactivos.

Tabla 29. Características organolépticas de furanos tiosustituídos o con sustituyentes que incorporen un heteroátomo de azufre descritas en la bibliografía.



Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Actividad <sup>a</sup>	Ref.
62		H	H	H	+	179
63		H	H	H	+	179
64	Me	-S-S-3-(2-metil)furilo	H	H	+	208
65	Me	SH	H	H	+	6, 183, 184 208
66	Me	-(S) <sub>4</sub> -3-(2-metil)furilo	H	H	+	183, 208
67		H	H	H	+	208
68	Me		H	Me	+	134, 186, 179
69	Me	SCOCH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	H	Me	+	134, 186, 179
70	Me	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	+	209
71	Me	SCOCHMe <sub>2</sub>	H	H	+	134, 186
72	Me	SCOCHMe <sub>2</sub>	H	Me	+	134, 186
73	Me	SCOCH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	H	H	+	134, 186
74	Me		H	H	+	134, 186
75	Me	SCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	+	134, 186
76	Me	SCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	Me	+	134, 186

Tabla 29 (Cont.). Características organolépticas de furanos tiosustituídos o con sustituyentes que incorporen un heteroátomo de azufre descritas en la bibliografía.



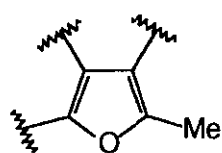
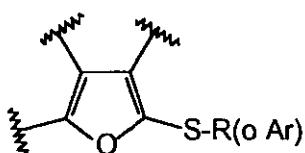
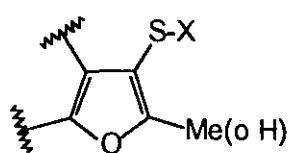
Furano n°	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Actividad <sup>a</sup>	Ref.
77	Me	SCOBu <sup>t</sup>	H	H	+	134, 186
78	Me	SCOBu <sup>t</sup>	H	Me	+	134, 186
79	Me	SCOCH(Et)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Me	+	134, 186
80	Me	SCOCHEt <sub>2</sub>	H	H	+	134, 186
81	Me	SCOCH(Me)Et	H	H	+	134, 186
82	Me	SCOCH(Me)Et	H	Me	+	134, 186
83	Me	SCOCH=CHPh	H	Me	+	134, 186
84	Me		H	Me	+	134, 186
85	Me	S-CO-C(Me)=CHEt	H	Me	+	134, 186
86	CH <sub>2</sub> SCHO	H	H	H	-	179
87	CH <sub>2</sub> SP <sup>r</sup> <sub>i</sub>	H	H	H	-	179
88	CH <sub>2</sub> SH	H	H	H	-	179
89	CH <sub>2</sub> SMe	H	H	H	-	210
90	CH <sub>2</sub> SSMe	H	H	H	-	179
91	CH <sub>2</sub> SCOMe	H	H	H	-	179
92	CH <sub>2</sub> SCOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	-	179

<sup>a</sup> Los signos + y - se refieren a la presencia o ausencia de olor y/o sabor, respectivamente.

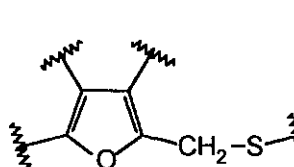
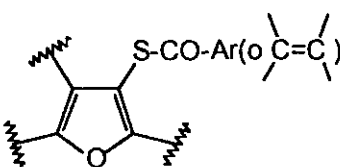
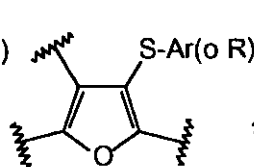
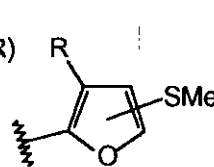
De acuerdo con las hipótesis de A. S. Dimoglo *et al.*<sup>203</sup> sobre el origen estructural del olor y/o sabor de los compuestos heterocíclicos, se pueden definir una serie de fragmentos moleculares (F<sub>i</sub>) que caracterizan a los furanos activos (F<sub>1</sub>-F<sub>3</sub>) y a los furanos no activos (F<sub>4</sub>-F<sub>7</sub>). La inclusión de los furanos tiosustituídos descritos y evaluados en esta Memoria en la base de datos ha hecho necesario modificar alguno de los fragmentos moleculares propuestos por A. S. Dimoglo *et al.*<sup>203</sup> (F<sub>1</sub>-F<sub>3</sub>), así como incluir fragmentos moleculares nuevos (F<sub>6</sub>-F<sub>7</sub>) para tipificar la ausencia de actividad de algunos furanos descritos en esta Memoria.

Una observación cuidadosa de las pautas estructurales de los furanos recogidos en las Tablas 28 y 29 permite la tipificación de los fragmentos moleculares ( $F_i$ ) recogidos en el Esquema 7:

Fragmentos moleculares presente en furanos activos

F<sub>1</sub>F<sub>2</sub>F<sub>3</sub>

Fragmentos moleculares presentes en furanos inactivos

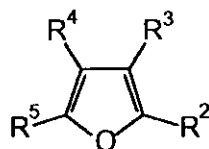
F<sub>4</sub>F<sub>5</sub>F<sub>6</sub>F<sub>7</sub>

- Esquema 7 -

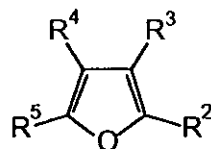
En el fragmento molecular F<sub>3</sub>, X representa un grupo alquilo, alquilcarbonil o un heteroátomo de azufre (para X=alquilo, debe estar presente simultáneamente un grupo metilo en posición 2 del anillo de furano).

En el fragmento molecular F<sub>7</sub> el grupo SMe puede estar situado indistintamente en la posición 2 ó 3 del anillo de furano.

La tipificación de los furanos recogidos en las Tablas 28 y 29 con los rasgos estructurales F<sub>1</sub>-F<sub>7</sub>, junto con su carácter activo o no activo, ha sido detallada en la Tabla 30.

Tabla 30. Tipificación de los furanos recogidos en las Tablas 28 y 29 con los fragmentos moleculares presentes F<sub>1</sub>-F<sub>7</sub>.

Furano n° *	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	F <sub>1</sub>	Actividad
3	Me	SCOMe	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
4	Me	SH	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
5	Me		H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
6	Me	SCOPh	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>5</sub>	-
9	H	SCOMe	H	H	F <sub>3</sub>	+
10	SPh	H	H	H	F <sub>2</sub>	+
12	SMe	H	H	H	F <sub>2</sub>	+
13 <sup>b</sup>	SPh	H	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>2</sub>	-
14	SMe	H	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>2</sub>	+
15 <sup>b</sup>		H	H	H	F <sub>2</sub>	-
30	H	SPh	H	H	F <sub>6</sub>	-
31	H	SMe	H	H	F <sub>6</sub>	-
32	H	SCOPh	H	H	F <sub>5</sub>	-
34	Me	SPh	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>6</sub>	-
44	H	SMe	Me	H	F <sub>6</sub> , F <sub>7</sub>	-
50	SMe	H	Me	H	F <sub>2</sub> , F <sub>7</sub>	-
52	Me	SMe	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
53	Me	SMe	Me	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub> , F <sub>7</sub>	-
54	Me	SPh	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>6</sub>	-
62 <sup>b</sup>		H	H	H	F <sub>4</sub>	+
63 <sup>b</sup>		H	H	H	F <sub>4</sub>	+
64	Me	-S-S-3-(2-metil)furilo	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
65	Me	SH	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
66	Me	-(S) <sub>4</sub> -3-(2-metil)furilo	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
67		H	H	H	F <sub>2</sub>	+

Tabla 30 (Cont.). Tipificación de los furanos recogidos en las Tablas 28 y 29 con los fragmentos moleculares presentes F<sub>1</sub>-F<sub>7</sub>.

Furano n <sup>o</sup> <sup>a</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	F <sub>i</sub>	Actividad
68	Me		H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
69 <sup>b</sup>	Me	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub> , F <sub>7</sub>	+
70	Me	SCOCH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
71	Me	SCOCHMe <sub>2</sub>	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
72	Me	SCOCHMe <sub>2</sub>	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
73	Me	SCOCH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
74	Me		H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
75	Me	SCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
76	Me	SCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
77	Me	SCOBu <sup>t</sup>	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
78	Me	SCOBu <sup>t</sup>	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
79	Me	SCOCH(Et)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
80	Me	SCOCHEt <sub>2</sub>	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
81	Me	SCOCH(Me)Et	H	H	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
82	Me	SCOCH(Me)Et	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>3</sub>	+
83	Me	SCOCH=CHPh	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>5</sub>	+
84	Me		H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>5</sub>	+
85	Me	SCOC(Me)=CHEt	H	Me	F <sub>1</sub> , F <sub>5</sub>	+
86	CH <sub>2</sub> SCHO	H	H	H	F <sub>4</sub>	-
87	CH <sub>2</sub> SP <sup>i</sup>	H	H	H	F <sub>4</sub>	-
88	CH <sub>2</sub> SH	H	H	H	F <sub>4</sub>	-
89	CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	H	H	F <sub>4</sub>	-
90	CH <sub>2</sub> SSCH <sub>3</sub>	H	H	H	F <sub>4</sub>	-
91	CH <sub>2</sub> SCOCH <sub>3</sub>	H	H	H	F <sub>4</sub>	-
92	CH <sub>2</sub> SCOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	F <sub>4</sub>	-

<sup>a</sup> Los furanos 3-54 han sido descritos en esta Memoria. <sup>b</sup> Excepciones de la tipificación.

Una observación cuidadosa de la tipificación recogida en la Tabla 30 permite establecer las siguientes consideraciones:

- 1) La presencia de uno o más fragmentos moleculares del tipo  $F_1$ - $F_3$ , salvo las excepciones de los furanos 13, 15, 62 y 63, resulta imprescindible para que el furano resulte activo.
- 2) La presencia *exclusiva* de uno o más fragmentos moleculares del tipo  $F_4$ - $F_7$ , salvo las excepciones de los furanos 62 y 63, provoca la desaparición de la actividad.
- 3) Con la única excepción del furano 69, la presencia de los fragmentos moleculares  $F_6$  o  $F_7$  provoca la desaparición de la actividad, aunque estén presentes en la estructura los fragmentos moleculares  $F_1$ ,  $F_2$  o  $F_3$ .
- 4) La presencia simultánea de un fragmento molecular que condiciona la actividad y del fragmento molecular  $F_5$ , excepto en el caso del furano 6, no provoca la desaparición de la actividad.

#### 4.2.2. Análisis multivariante de la actividad.

La racionalización de la relación existente entre la estructura de los furanos y su actividad como odorantes y saborizantes de alimentos mediante la optimización geométrica y electrónica de aquéllos con métodos de cálculo semiempíricos, puede proporcionar algún tipo de información sobre la naturaleza de las interacciones entre los furanos y los biorreceptores responsables de las respuestas de olor y/o sabor.<sup>208</sup> Por ello, se ha llevado a cabo la optimización geométrica y el cálculo de la estructura electrónica de veinticuatro furanos (13 activos y 11 no activos) mediante el método semiempírico MNDO.<sup>164,167-169</sup>

Un examen cuidadoso de los resultados que proporciona la optimización geométrica y electrónica por MNDO de los derivados furánicos relacionados en la Tabla 31, permite establecer una serie de parámetros estereoelectrónicos que pueden ser utilizados en un análisis multivariante de la actividad.

Tabla 31. Parámetros calculados por MNDO, seleccionados para evaluar la actividad. Los compuestos listados en la parte superior de la tabla son activos y los de la parte inferior no son activos.

Furano n°	Serie	$E_G^*$ (Kcal/mol)	$Q_O$	$Q_H$	$Q_S$	$d_{O-H}$ (Å)	$d_{H-H}$ (Å)
3	A <sub>1</sub>	4.647	-0.109	0.010	0.172	2.780	1.796
4	A <sub>1</sub>	4.872	-0.112	0.009	0.191	2.787	1.796
5	A <sub>1</sub>	4.872	-0.108	0.009	0.116	2.872	1.796
14	B <sub>1</sub>	5.710	-0.120	0.008	0.174	2.786	1.796
52	A <sub>2</sub>	4.960	-0.118	0.009	0.145	2.984	1.796
62	C <sub>1</sub>	5.202	-0.109	0.033	0.004	3.304 <sup>a</sup>	1.783
63	C <sub>1</sub>	5.326	-0.112	0.025	0.048	3.295 <sup>a</sup>	1.783
64	A <sub>2</sub>	5.331	-0.113	0.016	0.112	2.822	1.795
65	A <sub>2</sub>	5.537	-0.114	0.013	0.177	2.842	1.792
66	A <sub>2</sub>	4.974	-0.111	0.018	0.156	3.396	1.795
67	B <sub>2</sub>	5.099	-0.109	0.028	0.188	3.396	1.785
68	A <sub>1</sub>	5.222	-0.108	0.012	0.216	2.787	1.795
69	A <sub>2</sub>	4.831	-0.130	0.011	0.195	2.813	1.795
6	A <sub>1</sub>	6.060	-0.106	0.010	0.169	2.786	1.797
13	B <sub>5</sub>	5.518	-0.112	-0.005	0.264	2.786	2.241
34	A <sub>2</sub>	5.577	-0.129	0.005	0.265	2.600	2.281
54	A <sub>1</sub>	5.562	-0.109	0.009	0.247	2.787	1.796
86	C <sub>2</sub>	5.682	-0.125	0.042	0.046	2.648 <sup>a</sup>	1.783
87	C <sub>2</sub>	4.684	-0.112	0.024	0.039	2.609 <sup>a</sup>	1.781
88	C <sub>2</sub>	5.883	-0.123	0.038	0.055	2.654 <sup>a</sup>	1.783
89	C <sub>2</sub>	5.309	-0.112	0.024	0.032	2.608 <sup>a</sup>	1.781
90	C <sub>2</sub>	5.200	-0.114	0.033	0.006	2.620 <sup>a</sup>	1.783
91	C <sub>2</sub>	5.220	-0.107	0.046	0.031	2.623 <sup>a</sup>	1.783
92	C <sub>2</sub>	5.240	-0.111	0.044	0.049	2.663 <sup>a</sup>	1.783

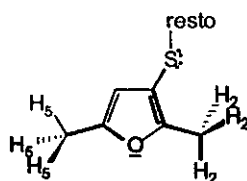
<sup>a</sup> H significado en la Figura 12.



Así, a nivel topológico, los derivados furánicos sometidos a estudio pueden ser clasificados en tres series,  $A_i$ ,  $B_i$  y  $C_i$ , según la Figura 12:

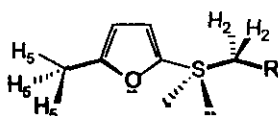
**ACTIVOS****NO ACTIVOS**

$A_1$  (con  $H_2$  y  $H_5$ ): 3, 4, 5, 68  
 $A_2$  (con  $H_2$ ): 52, 64, 65, 66, 69

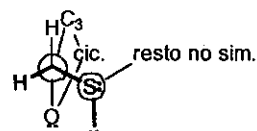
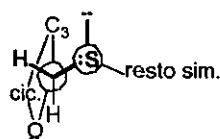
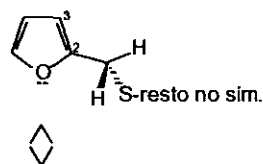
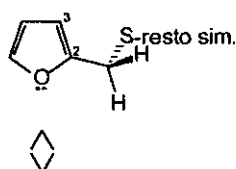


$A_1$ : 6, 54  
 $A_2$ : 34

$B_1$  (con  $H_2$  y  $H_5$ ): 14  
 $B_2$  (con  $H_2$ ): 67  
 $B_5$  (con  $H_5$ ): -



$B_1$ : -  
 $B_2$ : -  
 $B_5$ : 13



$C_1$ : 62 y 63

$C_2$ : 86-92

Figura 12. Clasificación topológica de los furanos relacionados en la Tabla 31.

La primera serie, que comprende dos subclases,  $A_1$  y  $A_2$ , incluye derivados furánicos 3-*S*-sustituidos. En  $A_1$  existen dos fragmentos moleculares no equivalentes, identificados en la figura por trazos gruesos y la señalización diferencial 2 y 5 de los metilos correspondientes. En todos los casos, el valor propio de la energía del orbital molecular  $\sigma^*$  para el que el coeficiente de los orbitales atómicos de los átomos de hidrógeno significados,  $H_2$  y  $H_5$ , es mayor, resulta más pequeño para la combinación que implica a los O.A. de los  $H_5$  que para aquella que implica a los O.A. de los  $H_2$ . Además, este parámetro ( $E_{\sigma^*}$ ) es más bajo en el conjunto de los compuestos activos pertenecientes a esta serie que en el de los no activos. Por esta razón, este dato, que previsiblemente debe ser clave en el análisis multivariante de la actividad, se ha considerado e incluido en la Tabla 31.

Por otra parte, en  $A_2$  el parámetro diferencial puede estar relacionado, en primera instancia, con la carga atómica neta localizada sobre el átomo de azufre ( $Q_S$ ), aunque también se ha evaluado el parámetro  $E_{\sigma^*}$  asociado a una disposición topológica del metilo en 2 respecto al átomo de azufre, como se indica en la Figura 12.

Las series  $B_1$ ,  $B_2$  y  $B_5$  incluyen derivados furánicos 2-*S*-sustituídos con topologías asociadas a los fragmentos diferenciados (trazo grueso). Al igual que en las series anteriores, el mínimo valor de  $E_{\sigma^*}$  del orbital molecular que combina los mayores coeficientes atómicos del átomo de hidrógeno implicado en uno u otro fragmento (serie  $B_1$ ) se corresponde con  $H_5$  y este valor es el referido en la Tabla 31. Obviamente, el  $E_{\sigma^*}$  del compuesto 67 se refiere a los  $H_2$ .

Las series  $C_1$  y  $C_2$  presentan diferencias topológicas relacionadas con su representación conformacional, mientras que sus parámetros estereoelectrónicos deducidos del análisis MNDO no son aparentemente significativos para evaluar la actividad. Las diferencias más aparentes derivan de su propia estructura;  $C_1$  presenta un resto unido al átomo de azufre que confiere más simetría a la molécula que  $C_2$ , donde el "resto" es estructuralmente distinto al fragmento furánico representado.

Para todos los compuestos de cada una de las series, se han relacionado en la Tabla 31 los parámetros estereoelectrónicos indicados,  $E_{\sigma^*}$  y  $Q_S$  y, además, las cargas atómicas netas localizadas sobre los H significados ( $H_5$  o  $H_2$  - valores promedio), sobre el átomo de oxígeno furánico ( $Q_O$ ) así como las distancias promedio entre el átomo de oxígeno y los  $H_5$  o  $H_2$  ( $d_{O-H}$ ) y entre átomos de hidrógeno del mismo tipo ( $d_{H-H}$ ).

Se ha llevado a cabo un análisis multivariante de la actividad como una función de los parámetros significativos  $E_{\sigma^*}$ ,  $Q_S$ ,  $Q_O$  y  $Q_H$ , sobre las series  $A_i$  y  $B_i$ , para las que los entornos de variación fijados en las variables estudiadas solapan en un número significativo de casos, en los conjuntos sometidos a consideración ("activos" vs. "no activos"). De este estudio se han excluido los conjuntos correspondientes  $C_1$  y  $C_2$  ya que los valores de algunas de las variables, concretamente,  $Q_H$  y  $Q_S$ , caen fuera de los entornos de variación fijados en referencia a las demás series. Igualmente, se han excluido varios de los compuestos relacionados en la Tabla 28. Algunos de ellos (9, 10, 15, 30, 31, 32 y 44) porque no son topológicamente referibles a las series definidas; otros, (12, 50 y 53) porque a pesar de poseer rasgos comunes a las subclases  $B_2$  (12 y 50) y  $A_2$  (53), presentan valores de  $Q_S$  demasiado bajos para un análisis correlativo de su actividad-no actividad, en el conjunto de todos los compuestos.

#### 4.2.2.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD COMO UNA FUNCIÓN DE $E_{\sigma^*}$ , $Q_S$ , $Q_O$ Y $Q_H$ (ANÁLISIS 1).

##### - Método:

1. Se fija la variable  $Q_O$  barriendo el intervalo de solapamiento de estos valores en el conjunto de compuestos activos y no activos (Tablas 32, 33 y 34), deduciendo en cada intervalo, para un sentido dado de la diferencia de  $Q_O$  en uno y otro conjunto ( $\Delta Q_O \geq 0$ ), la relevancia de esta magnitud, como el % de los casos comparados en que se mantiene  $\Delta Q_O \geq 0$ .

2. Se compara el valor de  $E_{\sigma^*}$ , de  $Q_S$  y de  $Q_H$  para el compuesto activo y no activo de las parejas relacionadas (Tablas 32, 33 y 34) de modo que, al menos, el valor diferencia ( $\Delta$ ) en alguno de los parámetros sea 100% relevante.

3. Se cuantifica el intervalo de variación de estos parámetros (Tabla 32, 33 y 34).

4. Se evalúa la actividad en términos de los límites deducidos para los parámetros  $E_{\sigma^*}$ ,  $Q_S$  y  $Q_H$ .

##### - Desarrollo:

Las etapas 1, 2 y 3 se desarrollan en las Tablas 32, 33 y 34 que revelan el resultado de este estudio en los entornos de variación  $Q_O$  prefijados.

Del análisis correlativo verificado en la Tabla 32 se desprende que para valores de  $|Q_O| \leq 0.109$ , la actividad de los compuestos es compatible con valores de  $E_{\sigma^*}$  y  $Q_S$  tales que  $4.647 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.222$  y  $0.116 \leq Q_S \leq 0.216$ , cualquiera que sea su topología estructural (series  $A_1$  y  $B_2$ ). El término "irrelevante" corresponde a una estimación de la variación del parámetro correspondiente entre cero y el límite inferior del intervalo ensayado:  $-0.05 \leq \Delta Q_S \leq 0$ ;  $0 \geq \Delta Q_H \geq -0.001$ . En los límites de variación de  $Q_H$  y  $Q_S$ , los valores diferencia ( $\Delta$ ) sólo son relevantes en el 62.5% de los casos, indicando una tendencia que se acentúa para valores más altos de  $|Q_O|$  (Tabla 33).

Si se toma como base para la comparación una mayor carga neta sobre el oxígeno (Tabla 33), las diferencias de  $E_{\sigma^*}$  de los compuestos activos y no activos se hacen más pequeñas y más significativa la variación de  $Q_S$ . En el límite del intervalo de variación considerado, para  $Q_O$  ( $|Q_O| \geq 0.115$ ), (Tabla 34), la actividad queda indeterminada respecto al valor de  $E_{\sigma^*}$  y sólo es compatible con un valor de  $Q_S$  tal que  $0.145 \leq Q_S \leq 0.195$ , si bien estos datos son poco significativos por dos razones. En primer lugar, porque están alejados de la

mediana del conjunto global y, en segundo lugar, porque para un entorno más amplio de variación de  $Q_O$  ( $\Delta|Q_O| = 0.115$ ), es mínimo el número de casos comparados.

No obstante los conjuntos comparados a nivel de la Tabla 33 vs. Tabla 32 y 34, parecen marcar un punto de inflexión en el origen de la actividad, es decir, cuando baja la relevancia (%) en la variación de  $\Delta E_{\sigma^*}$ , se afirma el sentido de la variación de las cargas netas  $Q_H$  y  $Q_S$  para valores de  $|Q_O| > 0.109$ . Tentativamente, esto podría corresponder con una modificación en el carácter de la interacción biorreceptor/sustrato o en la actividad de estos compuestos frente a distintos receptores.

Según este análisis, los factores estructurales y topológicos que caracterizan las series  $A_1$  y  $A_2$  condicionan la actividad siempre y cuando los valores de  $E_{\sigma^*}$  sean inferiores a 5.222 Kcal/mol para valores de  $Q_S \leq 0.216$  y de  $|Q_O| \leq 0.109$ . Así, el compuesto 6 resulta inactivo por tener un valor alto de  $E_{\sigma^*}$ . Por el contrario, los compuestos 54, 13 y 34, con valores adecuados de  $E_{\sigma^*}$ , presentan una carga neta elevada sobre el átomo de azufre, lo que puede resultar incompatible con las características interactivas del receptor.

Tabla 32. Desarrollo de las etapas 1, 2 y 3 del método para el análisis multivariante de la actividad; intervalo de variación fijado para  $Q_O$ :  $-0.106 \geq Q_O \geq -0.109$ ;  $\Delta|Q_O| \geq 0$  en el 75% de los casos comparados.

Furano n° (Tipo estructural)		$E_{\sigma^*}$ en el comp. activo <sup>a</sup>	$Q_S$ en el comp. activo <sup>b</sup>	$Q_H$ en el comp. activo <sup>d</sup>
"Activo"	"No activo"			
3 ( $A_1$ )	6 ( $A_1$ )	menor	irrelevante <sup>c</sup>	irrelevante <sup>e</sup>
3 ( $A_1$ )	54 ( $A_1$ )	menor	menor	mayor
5 ( $A_1$ )	6 ( $A_1$ )	menor	menor	irrelevante <sup>e</sup>
5 ( $A_1$ )	54 ( $A_1$ )	menor	menor	irrelevante <sup>e</sup>
67 ( $B_2$ )	6 ( $A_1$ )	menor	irrelevante <sup>c</sup>	mayor
67 ( $B_2$ )	54 ( $A_1$ )	menor	menor	mayor
68 ( $A_1$ )	6 ( $A_1$ )	menor	menor	mayor
68 ( $A_1$ )	54 ( $A_1$ )	menor	irrelevante <sup>c</sup>	mayor

<sup>a</sup>  $1.41 \geq \Delta E_{\sigma^*} \geq 0.34$ ; <sup>b</sup>  $0.13 \geq \Delta Q_S \geq -0.05$ ; <sup>c</sup>  $-0.05 \leq \Delta Q_S \leq 0$  <sup>d</sup>  $0.019 \geq \Delta Q_H \geq -0.001$ ;

<sup>e</sup>  $0 \geq \Delta Q_H \geq -0.001$

Tabla 33. Desarrollo de las etapas 1, 2 y 3 del método para el análisis multivariante de la actividad; intervalo de variación fijado para  $Q_O$ :  $-0.110 \geq Q_O \geq -0.114$ ;  $\Delta |Q_O| \geq 0$  en el 75% de los casos comparados.

Furano n° (Tipo estructural)		$E_{\sigma^*}$ en el comp. activo <sup>a</sup>	$Q_S$ en el comp. activo <sup>b</sup>	$Q_H$ en el comp. activo <sup>d</sup>
"Activos"	"No activos"			
4 ( $A_1$ )	13 ( $B_5$ )	menor	menor	mayor
64 ( $A_2$ )	13 ( $B_5$ )	menor	menor	mayor
65 ( $A_2$ )	13 ( $B_5$ )	irrelevante <sup>c</sup>	menor	mayor
66 ( $A_2$ )	13 ( $B_5$ )	menor	menor	mayor

<sup>a</sup>  $0.65 \geq \Delta E_{\sigma^*} \geq -0.02$ ; <sup>b</sup>  $0.15 \geq \Delta Q_S \geq 0.07$ ; <sup>c</sup>  $\Delta E_{\sigma^*} = -0.02$  <sup>d</sup>  $0.023 \geq \Delta Q_H \geq 0.014$

Tabla 34. Desarrollo de las etapas 1, 2 y 3 del método para el análisis multivariante de la actividad; intervalo de variación fijado para  $Q_O$ :  $-0.115 \geq Q_O \geq -0.130$ ;  $\Delta |Q_O| \geq 0$  en el 33% de los casos comparados.

Furano n° (Tipo estructural)		$E_{\sigma^*}$ en el comp. activo <sup>a</sup>	$Q_S$ en el comp. activo <sup>b</sup>	$Q_H$ en el comp. activo <sup>c</sup>
"Activo"	"No activo"			
14 ( $B_1$ )	34 ( $A_2$ )	irrelevante <sup>d</sup>	menor	mayor
52 ( $A_2$ )	34 ( $A_2$ )	menor	menor	mayor
69 ( $A_2$ )	34 ( $A_2$ )	menor	menor	mayor

<sup>a</sup>  $0.75 \geq \Delta E_{\sigma^*} \geq -0.13$ ; <sup>b</sup>  $0.12 \geq \Delta Q_S \geq 0.07$ ; <sup>c</sup>  $0.06 \geq \Delta Q_H \geq +0.003$ ; <sup>d</sup>  $\Delta E_{\sigma^*} = -0.13$ .

#### 4.4.2.2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD COMO UNA FUNCIÓN DE $E_{\sigma^*}$ , $Q_S$ , $Q_O$ Y $Q_H$ (ANÁLISIS 2).

##### - Método:

1. Se eligen los límites de variación de  $Q_H$  que concentren el mayor número de casos a comparar, en las series  $A_i$  y  $B_i$ ; ( $\Delta Q_H > 0$  en el 50% de los casos).

2. Se comparan los valores de  $E_{\sigma^*}$ ,  $Q_S$  y  $Q_O$  para los compuestos activos y no activos que se relacionan (Tabla 35). La línea divisoria en la Tabla 35 marca los límites del análisis para los que se obtiene un 100% de relevancia en el valor  $\Delta$  de, al menos, uno de los parámetros:  $\Delta E_{\sigma^*} < 0$  en la Tabla 35-1 y  $\Delta Q_O > 0$  en la Tabla 35-2.

3. Se cuantifica el intervalo de variación de estos parámetros.

4. Se evalúa la actividad en términos de los límites deducidos para los parámetros  $E_{\sigma^*}$ ,  $Q_S$  y  $Q_O$ .

##### - Desarrollo:

Los datos contenidos en la Tabla 35 indican que, para valores bajos y poco diferentes de  $Q_O$  ( $0.006 \geq \Delta |Q_O| \geq -0.001$ ), en compuestos topológicamente relacionados ( $A_1$ ) -(Tabla 35-1)- el factor limitante de la actividad es  $E_{\sigma^*}$  ( $4.647 \leq E_{\sigma^*} \leq 4.872$ ) (Tabla 35-2). Para valores superiores a este límite máximo ( $4.960 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.710$ ), la actividad es compatible con valores de  $Q_O$  y  $Q_S$  tales que  $-0.120 \leq Q_O \leq -0.118$  y  $0.145 \leq Q_S \leq 0.174$ . Además, puede observarse que cuanto menor es el  $\Delta E_{\sigma^*}$  (compuesto 14 vs 54 y 52 vs 54) -(Tabla 35-2)-, más significativo se hace el valor  $\Delta |Q_O|$ . Este punto de inflexión en el análisis, es correlativo con un cambio en la topología de los compuestos 3, 4 y 5 vs 14 y 52 que puede relacionarse con una especificidad común a 14 y 52 para su interacción con los biorreceptores responsables del sabor de estos compuestos.

Tabla 35-1 y 35-2. Desarrollo del método de evaluación de la actividad como una función de los parámetros  $E_{\sigma^*}$ ,  $Q_S$ ,  $Q_O$  y  $Q_H$  (intervalo de variación para  $Q_H$ :  $0.008 \leq Q_H \leq 0.010$ ).

Furano n° (Tipo estructural)		$E_{\sigma^*}$ en el comp. activo <sup>a</sup>	$Q_S$ en el comp. activo <sup>b</sup>	$ Q_O $ en el comp. activo <sup>c</sup>
"Activo"	"No activo"			
3 ( $A_1$ )	6 ( $A_1$ )	menor	irrelevante <sup>e</sup>	mayor
3 ( $A_1$ )	54 ( $A_1$ )	menor	menor	irrelevante <sup>f</sup>
4 ( $A_1$ )	6 ( $A_1$ )	menor	irrelevante <sup>e</sup>	mayor
4 ( $A_1$ )	54 ( $A_1$ )	menor	menor	mayor
5 ( $A_1$ )	6 ( $A_1$ )	menor	menor	mayor
5 ( $A_1$ )	54 ( $A_1$ )	menor	menor	irrelevante <sup>f</sup>
14 ( $B_1$ )	6 ( $A_1$ )	menor	irrelevante <sup>e</sup>	mayor
14 ( $B_1$ )	54 ( $A_1$ )	irrelevante <sup>d</sup>	menor	mayor
52 ( $A_2$ )	6 ( $A_1$ )	menor	menor	mayor
52 ( $A_2$ )	54 ( $A_1$ )	menor	menor	mayor

<sup>a</sup>  $-0.15 \leq \Delta E_{\sigma^*} \leq 1.41$ ; <sup>b</sup>  $-0.022 \leq \Delta Q_S \leq 0.131$ ; <sup>c</sup>  $0.014 \geq \Delta |Q_O| \geq -0.001$ ; <sup>d</sup>  $\Delta E_{\sigma^*} = -0.15$ ; <sup>e</sup>  $0 \geq \Delta Q_S \geq -0.022$ ;

<sup>f</sup>  $0 \geq \Delta |Q_O| \geq -0.001$

#### 4.2.2.3. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD COMO UNA FUNCIÓN DE $E_{\sigma^*}$ , $Q_S$ , $Q_O$ Y $Q_H$ (ANÁLISIS 3).

##### - Método:

Se reitera el procedimiento seguido en casos anteriores. El intervalo de variación fijado para  $E_{\sigma^*}$  es el que se indica en la Tabla 36. Este intervalo concentra el mayor número de casos a comparar de las series  $A_i$  y  $B_i$ , obteniéndose una relevancia para  $\Delta E_{\sigma^*} < 0$  del 73% de los casos, y resultando un 100% de relevancia, al menos, en la comparación de uno de los parámetros ( $\Delta Q_S < 0$ ).

##### - Desarrollo:

Los datos contenidos en la Tabla 36 indican que, para una variable fijada de  $E_{\sigma^*} = 5.335 \pm 0.375$  Kcal/mol, la actividad es compatible con valores de  $Q_S$  y  $Q_H$  tales que  $0.112 \leq Q_S \leq 0.216$  y  $0.016 \geq Q_H \geq 0.008$  y queda poco

determinado respecto a  $Q_O$  (la variación sólo es relevante en el 53% de los casos). La diferente topología de los compuestos sujetos a comparación pone de manifiesto que los valores umbrales de  $Q_S$  y  $Q_H$  representan factores genéricos para orientar el estudio y potenciar el desarrollo de compuestos activos.

Tabla 36. Desarrollo del método de evaluación de la actividad como una función de los parámetros  $E_{\sigma^*}$ ,  $Q_S$ ,  $Q_O$  y  $Q_H$  (intervalo de variación para  $E_{\sigma^*}$ :  $4.960 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.710$ ).

Furano n° (Tipo estructural)		$Q_S$ en el comp. activo <sup>a</sup>	$Q_H$ en el comp. activo <sup>b</sup>	$ Q_O $ en el comp. activo <sup>d</sup>
"Activos"	"No activos"			
14 ( $B_1$ )	13 ( $B_5$ )	menor	mayor	mayor
52 ( $A_2$ )	13 ( $B_5$ )	menor	mayor	mayor
64 ( $A_2$ )	13 ( $B_5$ )	menor	mayor	mayor
65 ( $A_2$ )	13 ( $B_5$ )	menor	mayor	mayor
68 ( $A_1$ )	13 ( $B_5$ )	menor	mayor	irrelevante <sup>e</sup>
14 ( $B_1$ )	34 ( $A_2$ )	menor	mayor	irrelevante <sup>e</sup>
52 ( $A_2$ )	34 ( $A_2$ )	menor	mayor	irrelevante <sup>e</sup>
64 ( $A_2$ )	34 ( $A_2$ )	menor	mayor	irrelevante <sup>e</sup>
65 ( $A_2$ )	34 ( $A_2$ )	menor	mayor	irrelevante <sup>e</sup>
68 ( $A_1$ )	34 ( $A_2$ )	menor	mayor	irrelevante <sup>e</sup>
14 ( $B_1$ )	54 ( $A_1$ )	menor	irrelevante <sup>c</sup>	mayor
52 ( $A_2$ )	54 ( $A_1$ )	menor	irrelevante <sup>c</sup>	mayor
64 ( $A_2$ )	54 ( $A_1$ )	menor	mayor	mayor
65 ( $A_2$ )	54 ( $A_1$ )	menor	mayor	mayor
68 ( $A_1$ )	54 ( $A_1$ )	menor	mayor	irrelevante <sup>e</sup>

<sup>a</sup>  $0.031 \leq \Delta Q_S \leq 0.153$ ; <sup>b</sup>  $-0.001 \leq \Delta Q_H \leq 0.021$ ; <sup>c</sup>  $0 \geq \Delta Q_H \geq -0.001$ ; <sup>d</sup>  $-0.011 \leq \Delta |Q_O| \leq 0.021$ ; <sup>e</sup>  $0 \geq \Delta |Q_O| \geq -0.011$ .



#### 4.2.2.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD COMO UNA FUNCIÓN DE $E_{\sigma^*}$ , $Q_S$ , $Q_O$ Y $Q_H$ (ANÁLISIS 4).

De nuevo se busca en el análisis correlativo de la actividad la autocoherencia de los resultados sobre la base de que la variable fijada  $Q_S = 0.228 \pm 0.037$  permita contrastar el mayor número de casos y que en ese intervalo tengan relevancia las diferencias de  $Q_S$  calculadas para el conjunto de compuestos activos y no activos ( $\Delta Q_S < 0$ , en todos los casos; Tabla 37). El resultado de esta comparación confirma que, en todos los casos, los compuestos activos tienen una  $E_{\sigma^*}$  menor que en los no activos ( $4.647 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.222$ ). Se confirma, igualmente, el sentido de la variación de  $Q_H$  entre compuestos activos y no activos ( $\Delta Q_H \geq 0$ ), mientras que pierde relevancia el sentido de la variación de  $Q_O$  (44% de relevancia para  $\Delta |Q_O| \geq 0$ ).

Tabla 37. Desarrollo del método de evaluación de la actividad como una función de los parámetros  $E_{\sigma^*}$ ,  $Q_S$ ,  $Q_O$  y  $Q_H$  (intervalo de variación para  $Q_S$ :  $0.191 \leq Q_S \leq 0.265$ ).

Furano n° (Tipo estructural)		$ Q_O $ en el comp. activo <sup>a</sup>	$Q_H$ en el comp. activo <sup>c</sup>	$E_{\sigma^*}$ en el comp. activo <sup>e</sup>
"Activo"	"No activo"			
4 ( $A_1$ )	13 ( $B_5$ )	irrelevante <sup>b</sup>	mayor	menor
4 ( $A_1$ )	34 ( $A_2$ )	irrelevante <sup>b</sup>	mayor	menor
4 ( $A_1$ )	54 ( $A_1$ )	mayor	irrelevante <sup>d</sup>	menor
68 ( $A_1$ )	13 ( $B_5$ )	irrelevante <sup>b</sup>	mayor	menor
68 ( $A_1$ )	34 ( $A_2$ )	irrelevante <sup>b</sup>	mayor	menor
68 ( $A_1$ )	54 ( $A_1$ )	irrelevante <sup>b</sup>	mayor	menor
69 ( $A_2$ )	13 ( $B_5$ )	mayor	mayor	menor
69 ( $A_2$ )	34 ( $A_2$ )	mayor	mayor	menor
69 ( $A_2$ )	54 ( $A_1$ )	mayor	mayor	menor

<sup>a</sup>  $0.021 \geq \Delta |Q_O| \geq -0.021$ ; <sup>b</sup>  $0 \geq \Delta |Q_O| \geq -0.021$ ; <sup>c</sup>  $0 \leq \Delta Q_H \leq 0.017$ ; <sup>d</sup>  $\Delta Q_H = 0$ ; <sup>e</sup>  $0.296 \leq \Delta E_{\sigma^*} \leq 0.746$ .

#### 4.2.2.5. LÍMITES DE LA ACTIVIDAD EN FUNCIÓN DE LOS PARÁMETROS TOPOELECTRÓNICOS CALCULADOS POR MNDO DE FURANOS 2-S Y 3-S-SUSTITUIDOS.

En la Tabla 38 se incluyen, a modo de resumen, los resultados del análisis parcial de la actividad desarrollado en las Tablas 32, 35-1, 35-2, 36 y 37. Junto a esto, en la Figura 13 se han representado gráficamente los intervalos de variación de los parámetros electrónicos compatibles con la actividad.

Para un método de análisis dado (Tablas 32, 35-1, 35-2, 36 ó 37), un compuesto será activo siempre y cuando TODOS sus parámetros deducidos por MNDO ( $E_{\sigma^*}$ ,  $Q_S$ ,  $Q_O$  y  $Q_H$ ) puedan interpolarse en los intervalos de variación deducidos por el método. A pesar de que algunos intervalos no están definidos con un 100% de relevancia, en TODOS y CADA UNO de los métodos siempre hay algún parámetro en el que la relevancia es del 100%. Esto quiere decir que, contrastando por un mismo método el conjunto de parámetros estereoelectrónicos correspondiente a un compuesto, la evaluación de su actividad-no actividad será siempre 100% segura, pues por lo menos, hay un segmento de valores deducidos para un parámetro  $x_i$  donde no se solapan los valores propios del conjunto de compuestos activos y no activos (para el método referido en la Tabla 32, es el  $E_{\sigma^*}$ ; para el referido en la Tabla 35-1, es también  $E_{\sigma^*}$ ; para el referido en la Tabla 35-2, es  $Q_O$ , para el referido en la Tabla 36 es  $Q_S$  y, finalmente, para el referido en la Tabla 37 son  $E_{\sigma^*}$  y  $Q_H$ ).

Complementariamente, si uno de estos parámetros cayera fuera de esos límites resultaría probablemente inactivo. Así, el compuesto 6, con todos sus parámetros dentro de los límites deducidos en la Tabla 32, menos el valor  $E_{\sigma^*}$ , resulta inactivo. Los compuestos 13, 34 y 54 no son activos porque sus valores de  $Q_S$  ( $0.247 \leq Q_S \leq 0.265$ ) se corresponden con valores de  $E_{\sigma^*}$  ( $5.518 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.577$ ; Tabla 31) que no son superponibles con los valores de  $E_{\sigma^*}$  compatibles con la actividad ( $4.647 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.222$ ; Figura 13, Tabla 37).

Entonces, la validez de esta metodología radica en que se puede analizar la actividad de un compuesto si todos sus parámetros topoelectrónicos deducidos por MNDO pueden referirse a alguno de los métodos representados en la Figura 13, para lo cual, se procede como sigue:

Un parámetro ( $x_i$ ) queda referido, en la escala correspondiente, a uno o más métodos de análisis (p. ej.: Tablas 32, 35-1 y 37). Un segundo parámetro ( $x_2$ ) queda remitido a los límites establecidos por sólo dos de los tres métodos relacionados en primer lugar (p. ej.: Tablas 32 y 35-1). Un tercer parámetro ( $x_3$ ) puede interpolarse en los intervalos de variación deducidos en la Tabla 35-1, pero

cae fuera de los establecidos en la Tabla 32. Si el cuarto parámetro ( $x_4$ ) cae dentro de los límites referidos en la Tabla 35-1, el compuesto hipotético debe ser activo; si cayese fuera de estos límites, el compuesto sería probablemente inactivo.

Los compuestos de las series  $C_1$  y  $C_2$  no han sido incluidos en este análisis correlativo de la actividad pues sus parámetros geométricos y sus cargas netas sobre el átomo de azufre son muy distintos a los de las parejas contrastadas. No obstante, entre  $C_1$  (compuestos activos: 62 y 63) y  $C_2$  (compuestos no activos: 86-92) las diferencias deben residir fundamentalmente en el valor de la distancia entre el átomo de oxígeno y el átomo de hidrógeno significado en la correspondiente figura. Obsérvese en la Tabla 31, que los compuestos del tipo  $C_1$  presentan valores más grandes de este parámetro que los de la serie  $C_2$ . Con todo, los primeros desarrollan mayor grado de simetría que los segundos, por lo que el factor estadístico relacionado con el grado de simetría y la constitución de estos derivados podría ser clave en el origen de su actividad.

Tabla 38. Límites de la actividad en función de los parámetros electrónicos calculados por MNDO, de furanos 2-S y 3-S-sustituídos.

Tabla n°	Intervalos establecidos	Intervalo de variación de parámetros electrónicos en los compuestos activos Límites deducidos al comparar los parámetros de compuestos activos vs compuestos no activos ( $\Delta$ ) <sup>*</sup>		
		Intervalos deducidos		
Tabla 32	$-0.106 \geq Q_O \geq -0.109$	$4.647 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.222$ $1.41 \geq \Delta E_{\sigma^*} \geq 0.34^a$	$0.116 \leq Q_S \leq 0.216$ $0.13 \geq \Delta Q_S \geq -0.05^b$	$0.009 \leq Q_H \leq 0.028$ $0.019 \geq \Delta Q_H \geq -0.001^c$
Tabla 35-1	$0.010 \geq Q_H \geq 0.009$	$4.647 \leq E_{\sigma^*} \leq 4.872$ $1.41 \geq \Delta E_{\sigma^*} \geq 0.69^a$	$0.116 \leq Q_S \leq 0.191$ $0.131 \geq \Delta Q_S \geq -0.022^b$	$-0.108 \geq Q_O \geq -0.112$ $0.006 \geq \Delta  Q_O  \geq -0.001^d$
Tabla 35-2	$0.009 \geq Q_H \geq 0.008$	$4.960 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.710$ $1.10 \geq \Delta E_{\sigma^*} \geq -0.15^a$	$0.145 \leq Q_S \leq 0.174$ $0.102 \geq \Delta Q_S \geq -0.005^b$	$-0.118 \geq Q_O \geq -0.120$ $0.014 \geq \Delta  Q_O  \geq 0.009^d$
Tabla 36	$4.960 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.710$	$0.008 \leq Q_H \leq 0.016$ $0.021 \geq \Delta Q_H \geq -0.001^c$	$0.112 \leq Q_S \leq 0.216$ $0.153 \geq \Delta Q_S \geq 0.031^b$	$-0.108 \geq Q_O \geq -0.120$ $0.021 \geq \Delta  Q_O  \geq -0.011^d$
Tabla 37	$0.191 \leq Q_S \leq 0.265$	$4.647 \leq E_{\sigma^*} \leq 5.222$ $0.746 \geq \Delta E_{\sigma^*} \geq 0.296^a$	$0.009 \leq Q_H \leq 0.012$ $0.017 \geq \Delta Q_H \geq 0^c$	$-0.108 \geq Q_O \geq -0.112$ $0.021 \geq \Delta Q_O \geq -0.021^d$

<sup>\*</sup> [<sup>a</sup>  $\Delta E_{\sigma^*} < 0$ ; <sup>b</sup>  $\Delta Q_S < 0$ ; <sup>c</sup>  $\Delta Q_H > 0$ ; <sup>d</sup>  $\Delta |Q_O| > 0$ ].

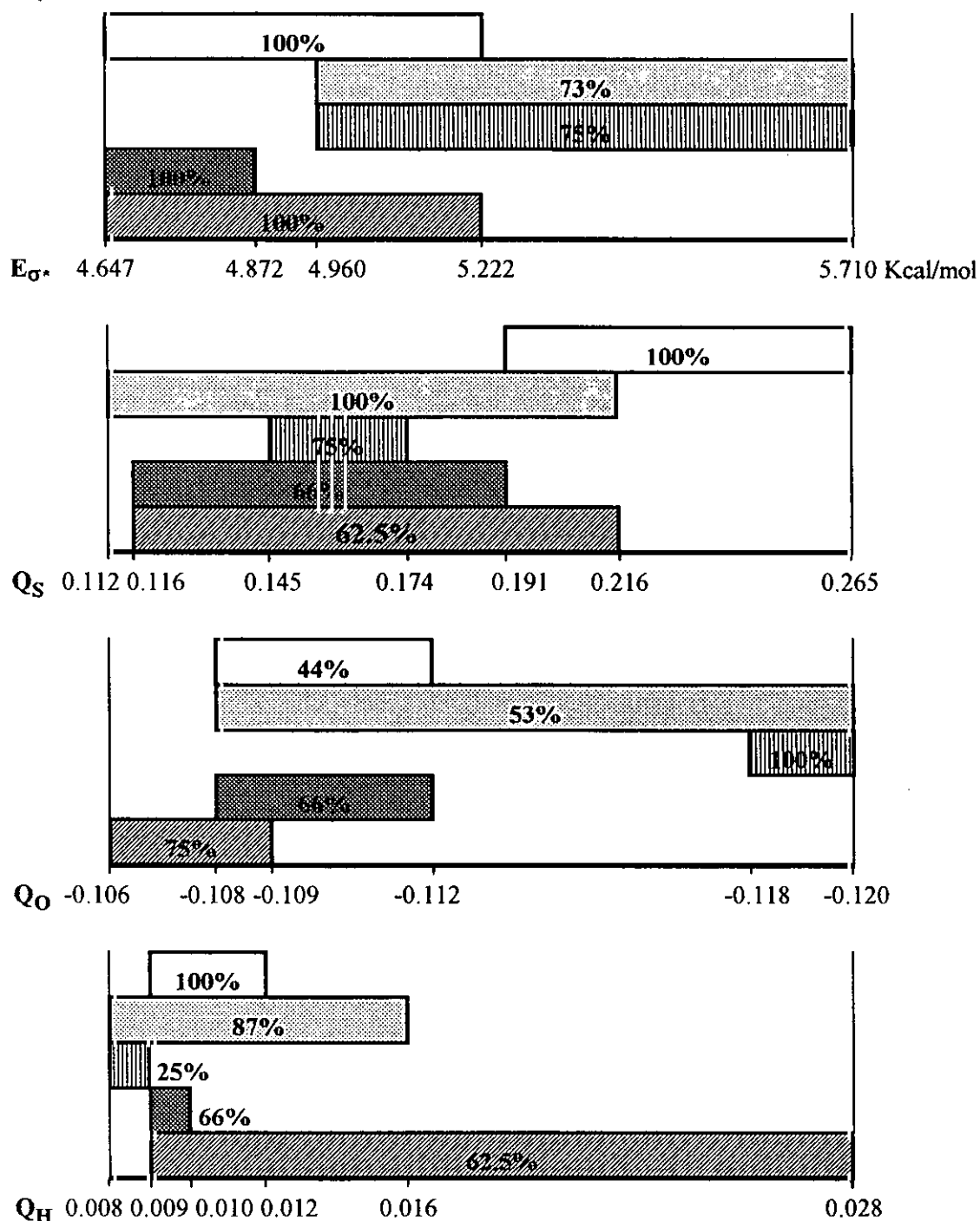


Figura 1. Análisis correlativo de la actividad como una función de los parámetros topoelectrónicos calculados mediante MNDO de compuestos furánicos 2-*S* y 3-*S*-sustituidos en referencia a los métodos desarrollados en las siguientes tablas:

■ Tabla 32; ■ Tabla 35-1; ■ Tabla 35-2; ■ Tabla 36; □ Tabla 37  
 (%) "relevancia": porcentaje de casos en los que las diferencias entre los parámetros estereoelectrónicos calculados (compuesto activo vs. no activo) son:  $\Delta E_{\sigma^*} < 0$ ,  $\Delta Q_S < 0$ ,  $\Delta Q_H > 0$ ,  $\Delta |Q_O| > 0$ .

## **5. EXPERIMENTAL: MATERIALES, MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS.**

## 5.1. MATERIALES Y MÉTODOS.

### 5.1.1. Disolventes y reactivos.

Algunos de los disolventes y reactivos comerciales empleados, sus nombres abreviados, la casa suministradora y los procedimientos de purificación y secado, previos a su utilización, han sido los siguientes:

Acetonitrilo (Probus): se secó por destilación sobre  $P_2O_5$  en atmósfera de argón;<sup>211</sup> p.e.: 81 °C.

Acetato de isopropenilo (Aldrich)

Ácido *m*-cloroperbenzoico (AMCPB) (Fluka)

Ácido tioacético (Aldrich)

Anhídrido benzoico (Aldrich)

Anhídrido acético (Aldrich)

Azufre (Probus)

Bromo (Aldrich)

Bromo 1.0 M en  $CCl_4$  (Aldrich)

3-Bromofurano (Aldrich): se destiló a presión atmosférica en atmósfera de argón inmediatamente antes de ser usado; p.e.: 103 °C

*n*-Butillitio 1.6M en *n*-hexano (Aldrich)

*terc*-Butillitio 1.6M en *n*-pentano (Aldrich)

Cloruro de benzoilo (Carlo Erba)

Cloruro de *p*-toluensulfonilo (Merck): antes de ser usado se purificó mediante un lavado de su disolución en  $Et_2O$  con varias porciones de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5%, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y finalmente, después de eliminar el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo, se recrystalizó en *n*-hexano.<sup>211</sup>

Cloruro de trimetilsililo (Aldrich)

1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN) (Aldrich)

*E*-2,3-dibromo-2-buten-1,4-diol (Aldrich)

Dicloruro del ácido fenilfosfónico (Aldrich)

Difenildisulfano (Aldrich)

2,5-Dihidro-2,5-dimetoxifurano (Aldrich)

Diisopropilamina (Aldrich): se secó sobre hidróxido sódico y posterior destilación sobre hidruro sódico en atmósfera de argón;<sup>211</sup> p.e.: 83.5 °C/760 torr.

Dimetildisulfano (Aldrich): se filtró a través de alúmina neutra inmediatamente antes de ser usado.

2,5-Dimetilfurano (Aldrich)

Eter dietílico (SDS): se secó por destilación sucesiva sobre  $P_2O_5$  y sodio hilado, y posterior destilación sobre hidruro de litio y aluminio en atmósfera de argón inmediatamente antes de ser usado;<sup>212</sup> p.e.: 32 °C

Furano (Aldrich): antes de ser usado se purificó mediante un lavado sucesivo con varias porciones de una disolución acuosa de hidróxido potásico al 5%, se secó sobre sulfato cálcico anhidro, y finalmente se destiló sobre hidróxido potásico en atmósfera de argón;<sup>211</sup> p.e.: 32 °C.

Gel de sílice 60 (230-400 Mesh) (Merck)

Hexacianoferrato potásico (Panreac)

Hexametilfosforamida (HMPA) (Aldrich): se secó sobre hidruro cálcico y se destiló a vacío en atmósfera de argón inmediatamente antes de ser usada;<sup>211</sup> p.e.: 230-232 °C/740 torr.

3-Hexin-2,5-diol (Aldrich)

2-Metilfurano (Aldrich): se destiló sobre hidróxido potásico en atmósfera de argón; p.e.: 63-66 °C.

Metillitio 1.6M en  $Et_2O$  (Aldrich)

Óxido de cobre(I) (Aldrich)

Piperidina (Probus)

Piridina (Probus)

Quinoleina (Fluka)

Sulfato de dietilo (Aldrich): se purificó mediante un lavado sucesivo con varias porciones de una disolución acuosa de carbonato sódico al 3%, se eliminó el agua por destilación, se secó sobre cloruro cálcico anhidro, y se destiló a presión reducida;<sup>211</sup> p.e.: 118 °C/40 torr.

Sulfato de dimetilo (Aldrich): se secó sobre  $K_2CO_3$  y posterior destilación a presión reducida sobre óxido cálcico anhidro;<sup>211</sup> p.e.: 72-73 °C/13 torr.

Tetrahidrofurano (THF) (SDS): se secó mediante un doble reflujo y destilación sobre KOH y sodio hilado, y posterior destilación sobre hidruro de litio y aluminio en atmósfera de argón inmediatamente antes de ser usado.<sup>212</sup>

Tetrametiletilendiamina (TMEDA) (Fluka): se secó sobre hidróxido potásico y posterior destilación sobre hidruro cálcico en atmósfera de argón;<sup>211</sup> p.e.: 122 °C.

Tiofenol (Aldrich)

Yoduro de cobre(I) (Fluka)



Yoduro de etilo (Aldrich): antes de ser usado se purificó mediante un lavado sucesivo con una disolución acuosa diluida de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , agua destilada y, finalmente, se secó sobre cloruro cálcico anhidro y se destiló sobre sodio en atmósfera de argón;<sup>211</sup> p.e.: 72.4 °C.

Yoduro de metilo (Aldrich): se secó por destilación sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  en atmósfera de argón; p.e.: 43.5 °C.

Yoduro sódico (Fluka)

### 5.1.2. Técnicas y aparatos.

#### Métodos cromatográficos

En la separación y análisis de los distintos productos de reacción se han utilizado las técnicas habituales de cromatografía en capa fina (CCF) y cromatografía rápida en columna.

Las cromatografías en capa fina se llevaron a cabo utilizando placas preextendidas sobre lámina de aluminio (Merck) de gel de sílice del tipo 60 F<sub>254</sub> con un espesor de capa de 0.25 mm, y una lámpara ultravioleta de 254/356 nm para evaluar la eficacia de la separación. En numerosas ocasiones dicha evaluación se completó introduciendo la placa de cromatografía ya eluida, en una disolución reveladora<sup>313</sup> formada por vainillina/EtOH/ $\text{H}_2\text{SO}_4$ (conc.) y calentando después la placa, lo que da lugar a la aparición de manchas azules, rosas o moradas según el tipo de furano de que se trate.

Las cromatografías rápidas en columna se llevaron a cabo utilizando como adsorbente gel de sílice del tipo 60 con un tamaño de partícula de 230-400 mesh (SDS o Merck).

#### Destilaciones

En aquellos casos en que era previsible que el furano obtenido fuese lo suficientemente volátil como para que pudiese evaporarse durante la eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo, se eliminó el disolvente por destilación a presión atmosférica para minimizar el arrastre del furano obtenido.

La purificación de los compuestos finales volátiles se llevó a cabo por destilación en un microdestilador Fischer, o bien en un horno de bolas Buchi GKR-51 si se disponía de poca cantidad de producto.

## Valoración de la concentración de las disoluciones de organolíticos

La mayor parte de las disoluciones de los organolíticos fueron valoradas inmediatamente antes de ser usadas, mediante el procedimiento descrito por J.Suffert,<sup>214</sup> que se basa en la desprotonación de la *N*-pivaloil-*o*-toluidina.

## Espectroscopía infrarroja (IR)

Los espectros infrarrojos se registraron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 761, utilizando una película líquida (film) para las muestras en estado líquido, y una matriz sólida de bromuro potásico (Merck, Uvasol) para las muestras sólidas.

## Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian VXR 300S (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) del Servicio de RMN de la UCM, equipado con detección de cuadratura de fase, a temperatura ambiente (25 °C), en disoluciones de cloroformo- $\text{d}_1$  (Scharlau, grado de deuteración: 99.8%), o DMSO- $\text{d}_6$  (Scharlau, grado de deuteración 99.8%), utilizando concentraciones variables de acuerdo con la solubilidad característica de las muestras. Los desplazamientos químicos están expresados en la escala  $\delta(\text{ppm})$ , y con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

a) **Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN.** En cada caso se indican el disolvente, los desplazamientos químicos, la multiplicidad de las señales (s: singlete; sa: singlete ancho; d: doblete; t: triplete; c: cuádruplete; q: quintuplete; sext.: sextuplete; o combinaciones sencillas de estas abreviaturas), el número de protones (deducido por integración relativa), el orden y el valor medido para las constantes de acoplamiento,  $^nJ$  (Hz), y la asignación estructural propuesta.

Los parámetros de adquisición utilizados variaron según las condiciones de cada muestra, si bien fue necesario utilizar un tiempo de adquisición de 6 s y una anchura de pulso de 6.3  $\mu\text{s}$  (30°) para conseguir una buena integración relativa entre los protones del anillo de furano y los protones de los sustituyentes alquílicos. Para incrementar la resolución digital se realizó un llenado de ceros de las FIDs hasta 64 K, y se utilizaron funciones de pesada de tipo pseudoeco.

En algunas de las síntesis descritas en este capítulo aparece referido el rendimiento espectroscópico ( $\text{Rto.}_{\text{espectr.}}$ ) de la reacción, entendiendo como tal el calculado a partir de la composición del bruto de reacción determinada mediante el análisis de su espectro de  $^1\text{H}$ -RMN.

b) **Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN.** En cada caso se indican el disolvente, los desplazamientos de las señales en la escala  $\delta(\text{ppm})$ , la multiplicidad de las señales (con las abreviaturas descritas anteriormente para los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN) y los órdenes y valores medidos para las constantes de acoplamiento (en el caso de los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplados), y la asignación estructural propuesta.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  desacoplados se registraron utilizando un desacoplamiento de tipo Waltz de baja potencia.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN acoplados se adquirieron desconectando el desacoplador durante la etapa de adquisición. Para aumentar la resolución digital y mejorar la relación señal/ruido se efectuó un llenado de ceros de las FIDs hasta 64 K y se utilizaron funciones de pesada de tipo pseudoeco y ensanchamiento de línea.

c) **Espectros de correlación heteronuclear (HETCOR).** Los espectros de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  se registraron utilizando una secuencia estandar de transferencia de magnetización  $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$  con los siguientes parámetros de adquisición:

- Dimensión de  $^{13}\text{C}$ : anchura de pulso 11.5  $\mu\text{s}$  ( $90^\circ$ ); anchura espectral 16501.7 Hz; tiempo de adquisición 0.8 s; número de puntos 26432; tiempo de espera entre pulsos 1 s; resolución digital 0.62 Hz/punto.

- Dimensión protónica: anchura de pulso 18  $\mu\text{s}$  ( $90^\circ$ ); anchura espectral 4000 Hz; número de incrementos 512; número de puntos 48000; resolución digital 0.08 Hz/punto.

### **Espectrometría de masas (EM)**

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro HP-5989A acoplado a un cromatógrafo de gases HP-5890 con columnas capilares de sílice de 10 m de longitud y fase estacionaria OV-1.

### **Microanálisis**

Los análisis de combustión se realizaron en el Servicio de Microanálisis de la UCM.

### **Puntos de fusión**

Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Gallenkamp MFB-595 en capilares abiertos, y no han sido corregidos.

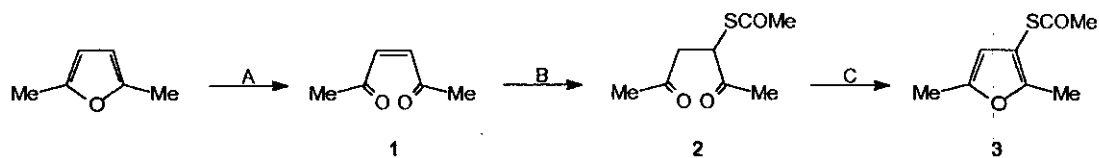
## 5.2. SÍNTESIS VÍA CICLACIÓN DE COMPUESTOS DE CADENA ABIERTA.

La síntesis de Paal-Knorr de furanos por ciclación en medio ácido de compuestos 1,4-dicarbonílicos, es una estrategia excelente para la formación de furanos 3(4)-sustituídos. El precursor de cadena abierta es accesible a partir de la endiona, sin más que resolver la etapa de adición de tipo Michael del sustituyente nucleófilo. Esta estrategia se ha aplicado a la síntesis del etanotioato de *S*-(2,5-dimetil-3-furilo) (**3**) a partir de 3-hexen-2,5-diona. La saponificación del tioester **3** y posterior tratamiento del tiol **4** con cloruro de benzoilo conduce al benzotioester **6**. También se ha ensayado, aunque sin éxito, para la formación de furanos no simétricos 3,4-disustituídos, haciendo uso de la secuencia sulfenilación-alquilación y alquilación-sulfenilación. Finalmente, la aplicación de este protocolo al butenodial, como se describe en el apartado 5.2.2, ha sido inviable por la inestabilidad de este compuesto.

### 5.2.1. A partir de la *Z*-3-hexen-2,5-diona.

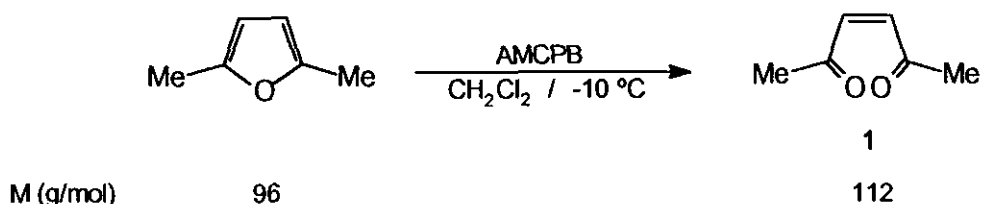
#### 5.2.1.1. SÍNTESIS DEL ETANOTIOATO DE *S*-(2,5-DIMETIL-3-FURILO) (**3**).

La síntesis del etanotioato de *S*-(2,5-dimetil-3-furilo) (**3**) se llevó a cabo a partir del 2,5-dimetilfurano por aplicación de las siguientes etapas:



### A) Preparación de la Z-3-hexen-2,5-diona (1).

La Z-3-hexen-2,5-diona (1) fue preparada de acuerdo con el método previamente descrito por Williams y Le Goff.<sup>215</sup>



A partir de 5 g (52 mmol) de 2,5-dimetilfurano disueltos en 275 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-10^\circ\text{C}$  y 17.9 g de AMCPB comercial con un 55% de pureza (57.1 mmol), se obtienen 5.35 g de un líquido amarillento cuya pureza se contrasta por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) y que se identifica como la Z-3-hexen-2,5-diona (1) a partir de sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.: 92%.

El isómero Z de 1 evoluciona espontáneamente con el tiempo a su isómero *E* más estable que en ocasiones puede aparecer en el bruto de reacción, constituyendo hasta un 50% de su peso, bajo la forma de cristales amarillos que se recrystalizan en *n*-hexano.

Isómero Z:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.31 (s, 6H, Me); 6.34 (s, 2H, CH).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 29.4 (Me); 135.4 (CH); 200.2 (CO).

Isómero *E*:

Punto de fusión:  $74-75^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.40 (s, 6H, Me); 6.81 (s, 2H, CH).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 27.6 (Me); 137.5 (CH); 198.3 (CO)

### B) Preparación del etanotioato de *S*-(2,5-dioxo-3-hexilo) (2).

La preparación del etanotioato de *S*-(2,5-dioxo-3-hexilo) (2) se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito por W. J. Evers *et al.*<sup>134</sup>



En un matraz de dos bocas y 25 mL de capacidad, provisto con un septum, agitación magnética y un refrigerante de reflujo con un tubo de cloruro cálcico, se colocan 2.0 g (17.86 mmol) de 1 (85% *Z*/15% *E*) y se añaden 5.2 mL de una disolución constituida por 76 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro y una gota de piperidina. Posteriormente se adicionan muy lentamente 1.36 g (17.86 mmol) de ácido tioacético, ya que la masa de reacción refluye espontáneamente mientras dura la adición. Finalizada la adición se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante noventa minutos. Una vez transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida en un evaporador rotativo, obteniéndose 3.25 g de un aceite anaranjado cuya pureza se contrasta por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 50:50, v/v) y que se identifica como el etanotioato de *S*-(2,5-dioxo-3-hexilo) (2) a partir de sus espectros de IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.: 97%.

Punto de ebullición:<sup>134a</sup> 86-87 °C/0.5 torr.

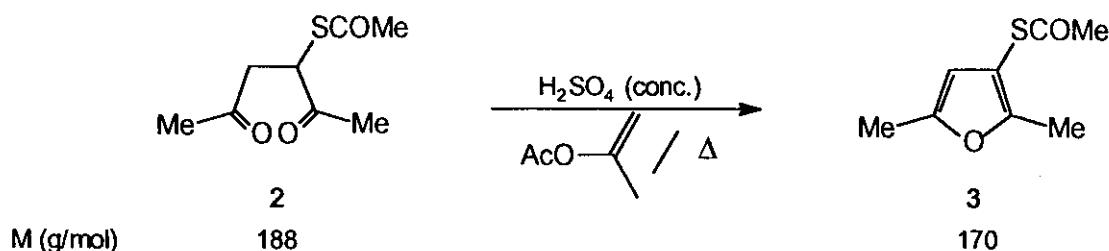
IR (film), ν(cm<sup>-1</sup>): 3000, 2950, 1720, 1435, 1415, 1370, 1140, 970, 635.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 2.17 (s, 3H, **H6**); 2.27 (s, 3H, **H1**); 2.40 (s, 3H, **H8**); 2.81 (dd, 1H, <sup>2</sup>J=-18.0 Hz, <sup>3</sup>J=3.9 Hz, **H4**); 3.19 (dd, 1H, <sup>2</sup>J=-18.0 Hz, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, **H4**); 4.58 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=9.0 Hz, <sup>3</sup>J=3.9 Hz, **H3**).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 27.7 (**C6**); 29.6 (**C1**); 30.1 (**C8**); 44.4 (**C4**); 45.9 (**C3**); 193.4 (**C7**); 203.6 (**C5**), 205.3 (**C2**).

### C) Preparación del etanotioato de S-(2,5-dimetil-3-furilo) (3).

La ciclación de **2** se llevó a cabo mediante el método descrito por W. J. Evers *et al.*<sup>134</sup>

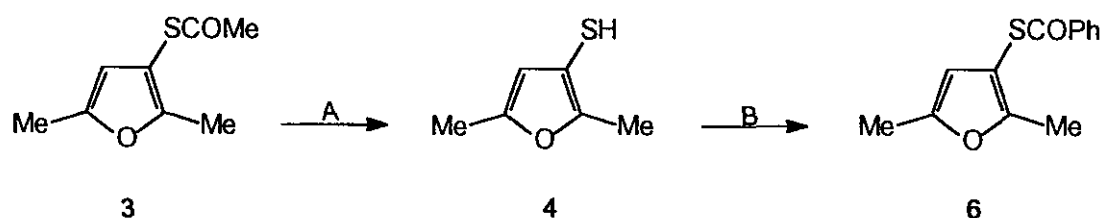


En un matraz de dos bocas y 100 mL de capacidad, provisto con un septum, agitación magnética, un baño calefactor y un refrigerante de reflujo con un tubo de cloruro cálcico, se colocan 27.8 mL de acetato de isopropenilo y se calienta a reflujo. A continuación, se añaden sucesivamente y con agitación, 62  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (c) y 3.09 g (16.41 mmol) de etanotioato de S-(2,5-dioxo-3-hexilo) (**2**) disueltos en 3.1 mL de acetato de isopropenilo. Finalizada la adición, se mantiene la masa de reacción a reflujo y con agitación durante veinte minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se deja enfriar la masa de reacción hasta la temperatura ambiente, se añaden 1.23 g de  $\text{NaHCO}_3$  y se elimina el acetato de isopropenilo a presión reducida en un evaporador rotativo. Sobre la masa de reacción resultante se añaden agua (25 mL) y benceno (25 mL), y se trasvasa a un embudo de decantación donde se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con benceno (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 2.76 g de un aceite oscuro que se purifica mediante una cromatografía rápida en columna (*n*-hexano/acetato de etilo, 90:10, v/v), obteniéndose 2.5 g de un aceite cuya pureza se contrasta mediante una cromatografía en capa fina, y que se identifica a partir de sus espectros de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.: 90%.

Punto de ebullición:<sup>134a</sup> 47-48 °C/0.25 torr.

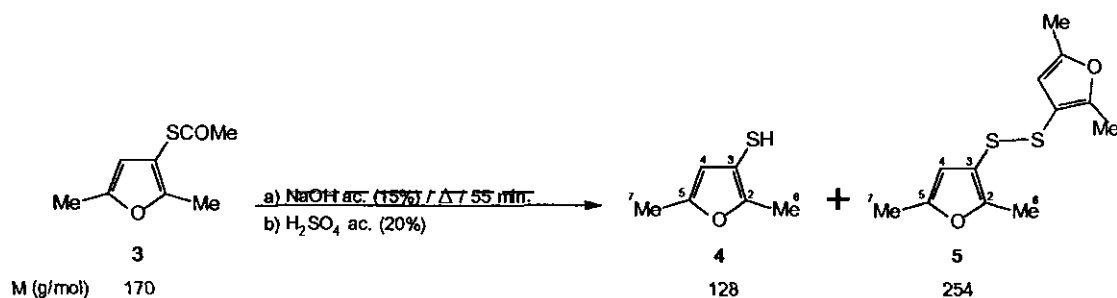
IR (film).  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3150, 3000, 2980, 2950, 1720, 1625, 1590, 1240, 1120, 960, 810, 620.

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 11.6 (Me); 13.3 (Me); 29.4 (MeCOS); 104.3 (C3); 110.0 (C4); 150.4 (C5); 154.1 (C2); 194.3 (CO).**



### A) Preparación del 2,5-dimetil-3-furanotiol (4).

La síntesis de **4** se llevó a cabo a partir del etanotioato de *S*-(2,5-dimetil-3-furilo) (**3**), de acuerdo con el método descrito por W. J. Evers *et al.*<sup>134</sup>



En un matraz de dos bocas y 1 L de capacidad, provisto con un septum, agitación magnética, un baño calefactor y un refrigerante de reflujo, se colocan bajo atmósfera de argón 25g (158.8 mmol) de etanotioato de *S*-(2,5-dimetil-3-furilo) (**3**) y 250 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 15%. La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo con agitación durante



cincuenta y cinco minutos. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar la masa de reacción hasta la temperatura ambiente y se añaden 221.5 mL de una disolución de ácido sulfúrico acuoso al 20% hasta alcanzar un pH=1. A continuación se trasvasa la masa de reacción a un embudo de decantación y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 250 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan con varias porciones de disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 250 mL) y se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación cuidadosa del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 17.1 g de un aceite anaranjado cuyo componente mayoritario se purifica mediante una destilación fraccionada a vacío, observándose una descomposición parcial, y obteniéndose una fracción de 7.09 g cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra que está constituida por el 2,5-dimetil-3-furanotiol (**4**) (84%) y por su producto de oxidación espontánea, el bis(2,5-dimetil-3,3'-difuril)disulfano (**5**) (16%). Ambos compuestos se identifican por sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.: 30%. Lit. (**5**).<sup>10,44,75</sup>

#### Datos espectroscópicos de **4**:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 2.21 (m, 3H, **Me**); 2.26 (m, 3H, **Me**); 2.61 (m, 1H, **SH**); 5.87 (m, 1H, **H4**).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 11.5 (**Me**); 13.2 (**Me**); 102.2 (**C3**); 111.2 (**C4**); 149.7 (**C5**); 151.7 (**C2**).

#### Datos espectroscópicos de **5**:

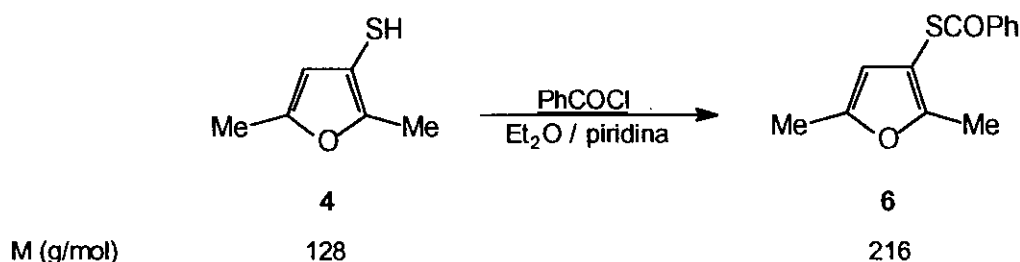
IR (film), ν(cm<sup>-1</sup>): 3140, 2970, 2940, 1630, 1580, 1240, 820.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 2.07 (q, 3H, <sup>5</sup>J<sub>H6,H4</sub>=<sup>6</sup>J<sub>H6,H7</sub>=0.5 Hz, **H6**); 2.23 (dc, 3H, <sup>4</sup>J=1.1 Hz, <sup>6</sup>J=0.5 Hz, **H7**); 5.96 (m, 1H, **H4**).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 11.2 (**Me**); 13.3 (**Me**); 110.0 (**C4**); 112.9 (**C3**); 150.2 (**C5**); 155.0 (**C2**).

### B) Preparación del benzotioato de *S*-(2,5-dimetil-3-furilo) (6).

El compuesto 6 fue obtenido a partir del 2,5-dimetil-3-furanotiol (4) de acuerdo con el método descrito por W. J. Evers *et al.*<sup>134</sup>



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de septum, agitación magnética y atmósfera de argón, se colocan 3.09 g (39.1 mmol) de piridina y 5.0 g (39.1 mmol) de 2,5-dimetil-3-furanotiol (4) disueltos en 60 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro. A continuación, se añaden lentamente y con agitación 5.49 g (39.1 mmol) de cloruro de benzoilo, observándose la precipitación inmediata y progresiva de cloruro de piridinio. Finalizada la adición se mantiene la masa de reacción a temperatura ambiente y se prosigue la agitación durante cuarenta minutos. A continuación, se filtra la masa de reacción a través de un lecho de sulfato sódico anhidro y éste se lava sucesivamente con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) y *n*-pentano (3 x 50 mL). La eliminación de los disolventes de todos los filtrados reunidos en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 9.85 g de un crudo de reacción constituido por una mezcla de cloruro de piridinio y un aceite amarillento. La eliminación definitiva del cloruro de piridinio se lleva a cabo mediante la filtración del crudo a través de una placa filtrante y lavado del sólido con *n*-pentano (3 x 25 mL). La eliminación del disolvente en el filtrado permite el aislamiento de 8.93 g de un líquido anaranjado cuyo análisis por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 90:10, v/v) revela la presencia de un componente mayoritario. Una cromatografía rápida en columna (*n*-hexano/acetato de etilo, 90:10, v/v) permite el aislamiento de 7.94 g de un producto que se identifica como el benzotioato de *S*-(2,5-dimetil-3-furilo) (6) a partir de sus datos de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>1</sup>H-RMN con desacoplamiento selectivo por irradiación y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.: 94%.

Punto de ebullición:<sup>134a</sup> 118-122 °C/0.5 torr.

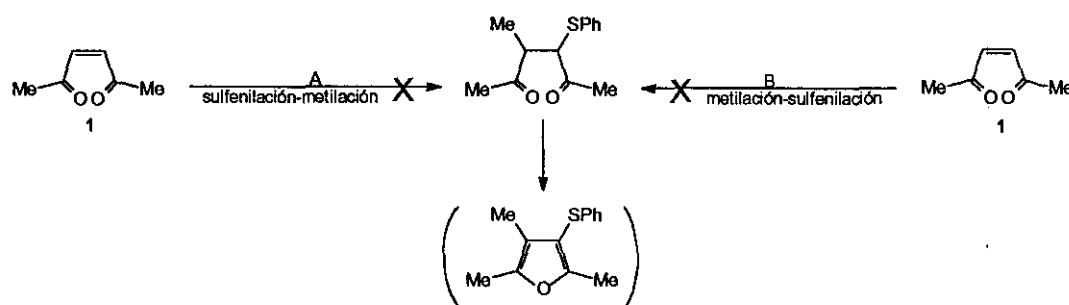
**IR (film).**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3070, 3000, 2960, 2930, 1680, 1580, 1450, 1210, 900, 775, 690, 650.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).**  $\delta(\text{ppm})$ : 2.26 (sa, 3H,  $\text{MeC}_2$ ); 2.29 (m, 3H,  $\text{MeC}_5$ ); 5.99 (m,  $\text{H}_4$ ); 7.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{orto}}$ ); 7.59 (tt, 1H,  $^3J=7.5\text{ Hz}$ ,  $^4J=1.5\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{para}}$ ); 8.00 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{meta}}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).**  $\delta(\text{ppm})$ : 11.8 ( $\text{Me}$ ); 13.4 ( $\text{Me}$ ); 103.2 ( $\text{C}_3$ ); 110.4 ( $\text{C}_4$ ); 127.3 ( $\text{C}_{\text{orto}}$ ); 128.5 ( $\text{C}_{\text{meta}}$ ); 133.4 ( $\text{C}_{\text{para}}$ ); 136.3 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ); 150.6 ( $\text{C}_5$ ); 154.7 ( $\text{C}_2$ ); 199.8 ( $\text{CO}$ ).

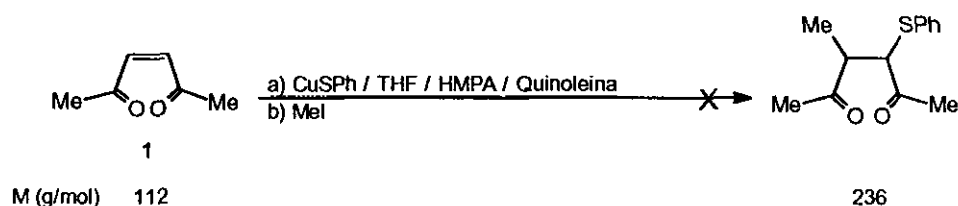
### 5.2.1.3. ENSAYOS DE SÍNTESIS DEL FENIL-(2,4,5-TRIMETIL-3-FURIL)SULFANO.

Para la síntesis del fenil-(2,4,5-trimetil-3-furil)sulfano se aplicó alternativamente la secuencia sulfenilación-metilación y metilación-sulfenilación sobre el precursor 1, pero en ningún caso se obtuvo el intermedio de cadena abierta necesario para la obtención posterior del furano:



#### A) Vía sulfenilación-metilación de la 3-hexen-2,5-diona.

Por adaptación de los métodos descritos por Posner *et al.*<sup>216</sup> y Burdon *et al.*<sup>217</sup>



En un matraz de dos bocas y 250 mL de capacidad, provisto con un septum, agitación magnética, baño calefactor, refrigerante de reflujo y atmósfera de argón, se introducen 7.34 g (40.18 mmol) de tiofenóxido de cobre (I),<sup>218</sup> 60 mL de THF anhidro, 15 mL de HMPA y 20.73 g (160.72 mmol) de quinoleína. A continuación, se añade gota a gota y con agitación una disolución formada por 3.0 g (26.79 mmol) de la 3-hexen-2,5-diona (**1**) (92% *Z*; 8% *E*), 4 mL de THF anhidro y 1 mL de HMPA anhidro. La masa de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante una hora y posteriormente se calienta hasta la temperatura de reflujo durante dos horas. A continuación, se adicionan 5.0 mL (80.36 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 4 mL de THF anhidro y 1 mL de HMPA, y se mantiene el reflujo durante dos horas más. Transcurrido este periodo de tiempo, se añaden 100 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y la disolución resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con varias porciones de diclorometano (5 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de tiosulfato sódico al 2% (3 x 50 mL) y agua destilada (3 x 50 mL), y, por último se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 3.08 g de un crudo de reacción, cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN revela la presencia como componente muy mayoritario en el crudo de reacción del fenilmetiltioeter y una pequeña cantidad de difenildisulfano.

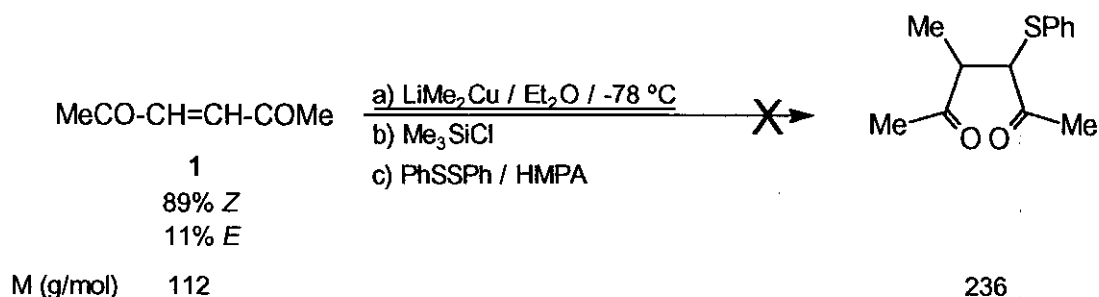
Datos espectroscópicos del fenilmetiltioeter:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 2.46 (s, 3H, **Me**); 7.28 (m, 5H, **PhS**).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 13.7 (**Me**); 124.9 (**C<sub>para</sub>**); 126.5 (**C<sub>orto</sub>**); 128.7 (**C<sub>meta</sub>**); 138.3 (**C<sub>ipso</sub>**).

## B) Vía metilación-sulfenilación de la 3-hexen-2,5-diona.

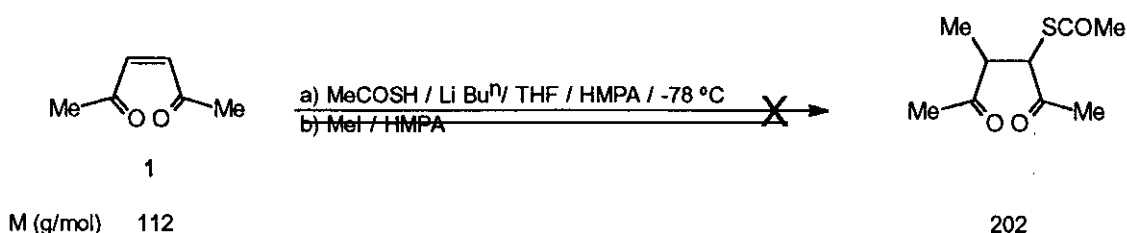
Por adaptación de los procedimientos descritos por Posner *et al.*,<sup>216</sup> Corey *et al.*<sup>219</sup> y Alexakis *et al.*<sup>220</sup>



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto con un septum, baño frigorífico, agitación magnética y atmósfera de argón, se colocan 2.04 g (10.71 mmol) de yoduro de cobre (I) dispersos en 25 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro enfriándose exteriormente el matraz de reacción hasta 0 °C. A continuación, se adicionan lentamente y con agitación 13.4 mL (21.43 mmol) de metillitio 1.6M en *n*-hexano, observándose la formación inmediata de un precipitado amarillo que luego se disuelve hasta originar una disolución grisácea. Finalizada la adición, el matraz de reacción se enfría exteriormente a -78 °C y se añaden consecutivamente 1.16 g (10.71 mmol) de cloruro de trimetilsililo y 1.0 g (8.93 mmol) de 3-hexen-2,5-diona (1) (89% Z; 11% E) disueltos en 10 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, manteniéndose la masa de reacción a -78 °C y con agitación durante una hora. A continuación, se adiciona gota a gota una disolución formada por 3.89 g (17.86 mmol) de difenildisulfano disueltos en 10 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro y 5 mL de HMPA., manteniéndose la agitación durante treinta minutos a -78 °C, y, por último dos horas a temperatura ambiente. Finalmente, se adicionan 20 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se filtra el contenido del matraz de reacción. El filtrado se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de tiosulfato sódico al 2% (3 x 100 mL), y agua destilada, y, por último, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 2.75 g de un sólido anaranjado cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN revela la presencia de difenildisulfano como componente mayoritario y fenilmetiltioeter.

#### 5.2.1.4. ENSAYO DE SÍNTESIS DEL ETANOTIOATO DE *S*-(2,4,5-TRIMETIL-3-FURILO).

Se ha llevado a cabo un único intento de síntesis del etanotioato de *S*-(2,4,5-trimetil-3-furilo) a partir del etanotioato de *S*-(4-metil-2,5-dioxo-3-hexilo). Este precursor no pudo obtenerse por aplicación del protocolo de tioacetilación-metilación de la 3-hexen-2,5-diona (1) que a continuación se describe.



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto con un septum, agitación magnética, baño frigorífico y atmósfera de argón, se introducen 0.34 g (4.46 mmol) de ácido tioacético anhidro, 40 mL de THF anhidro y 10 mL de HMPA seco. El matraz de reacción se enfría exteriormente a  $-78^\circ\text{C}$  y se adicionan lentamente y con agitación 2.8 mL (4.46 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.6M en *n*-hexano. La masa de reacción se mantiene con agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante treinta minutos y, a continuación, se adicionan 0.5 g (4.46 mmol) del isómero *Z* de la 3-hexen-2,5-diona (1), disueltos en 5 mL de THF anhidro. Finalizada la adición se mantiene la agitación de la masa de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante treinta minutos y se añaden 0.6 mL (8.93 mmol) de yoduro de metilo disueltos en 2 mL de HMPA seco, y la agitación se prosigue durante tres horas a  $-78^\circ\text{C}$ . Finalmente, se adicionan 20 mL de una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N), se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente y entonces se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3 x 50 mL) y, por último, se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 450 mg de un sólido amarillento cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN revela la presencia de una mezcla de HMPA (27%) y el isómero *E* de la endiona 1 (73%).

## 5.2.2. A partir del butenodial.

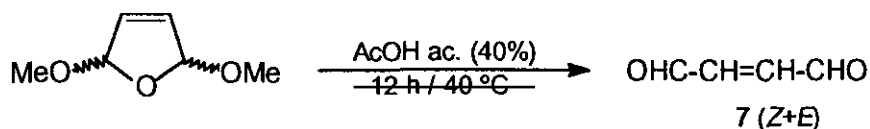
### 5.2.2.1. ENSAYOS DE SÍNTESIS DEL ETANOTIOATO DE S-3-FURILO (9).

Se ha pretendido la síntesis del etanotioato de S-3-furilo (9) por aplicación del protocolo descrito en 5.2.1.1. La limitación en este caso ha sido la inestabilidad del butenodial precursor, según se describe en los siguientes ensayos.

#### A) Ensayos de aislamiento del butenodial (7) a partir del 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano.

##### # Hidrólisis en medio ácido acético - agua.

Esta reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento previamente descrito por K. Alder *et al.*<sup>221</sup>



M (g/mol)

130.14

84

En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, un baño calefactor y un refrigerante de reflujo, se colocan 10.0 g (76.84 mmol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano y 30.8 mL de una disolución acuosa de ácido acético al 40%, manteniéndose la masa de reacción con agitación durante doce horas a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se destila bajo 1 torr de presión en un aparato provisto con una trampa de condensación de acetona/CO<sub>2</sub> (s), recogiendo una única fracción de 5.49 g (~25 °C) de un aceite amarillo muy denso cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto que está constituida por una mezcla del producto de partida, metanol, agua, ácido acético y los isómeros Z y E del butenodial (7), siendo este último isómero el compuesto mayoritario. La adición de Et<sub>2</sub>O para intentar el aislamiento del isómero E de 7 por precipitación, provoca su polimerización total.

Isómero *Z*:

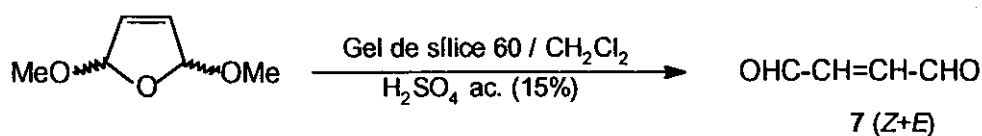
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 6.88 (dd, 2H,  $^3J=4.5$  Hz,  $^4J=2.7$  Hz, CH); 9.92 (dd, 2H,  $^3J=4.5$  Hz,  $^4J=2.7$  Hz, CHO).

Isómero *E*:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 6.70 (dd, 2H,  $^3J=4.2$  Hz,  $^4J=2.7$  Hz, CH); 10.49 (dd, 2H,  $^3J=4.2$  Hz,  $^4J=2.7$  Hz, CHO).

# Hidrólisis en medio ácido sulfúrico -  $\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Por adaptación del procedimiento descrito por Conia *et al.*<sup>222</sup>



M (g/mol)    130.14

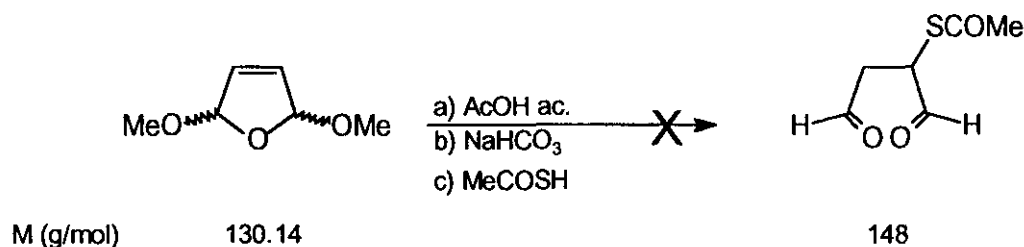
84

En un matraz de 100 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, se introducen 3.0 g de gel de sílice 60 (70-230 mesh; Merck) y diclorometano en cantidad suficiente para conseguir una papilla fluida. Entonces se adicionan con agitación 0.3 g de una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 15% y cuando desaparece la fase acuosa, se añade 1.0 g (7.68 mmol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano. A continuación la masa de reacción se mantiene con agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se adicionan 0.1 g de bicarbonato sódico, y después de cinco minutos de agitación, se filtra el contenido del matraz de reacción y el filtrado se seca sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación cuidadosa del disolvente bajo presión reducida (30 torr) permite el aislamiento de 864 mg de un líquido de color amarillo cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto que está constituido por una mezcla del producto de partida y trazas de los isómeros *Z* y *E* del dialdehído 7.



**B) Ensayos de hidrólisis ácida del 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano y tioacetilación, en una única etapa.**

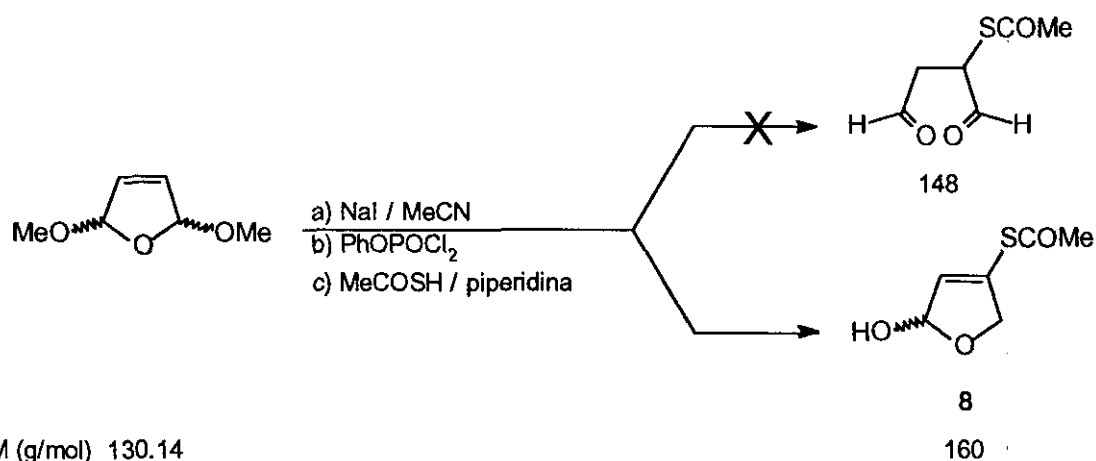
Esta reacción se llevó a cabo mediante el método descrito por W.J. Evers *et al.*<sup>134</sup> para la síntesis del compuesto pretendido.



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto de dos bocas, agitación magnética, baño calefactor y refrigerante de reflujo, se introducen sucesivamente 20.0 g (153.7 mmol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano, 80 mL de agua destilada y 3 gotas (aproximadamente 0.7 mmol) de ácido acético concentrado. La masa de reacción se mantiene sucesivamente con agitación durante 105 minutos a temperatura ambiente, 22 minutos a 40 °C y 90 minutos a 60-75 °C. A continuación, se deja enfriar la masa de reacción hasta la temperatura ambiente y se añaden 300 mg de bicarbonato sódico. Seguidamente, se adicionan 10.0 g (131.4 mmol) de ácido tioacético durante 14 minutos para mantener la temperatura del matraz de reacción por debajo de 30 °C. Finalizada la adición, se agita la masa de reacción durante 110 minutos a una temperatura inferior a 30 °C. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se trasvasa a un embudo de decantación y se extrae con diclorometano (3x35 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 20.73 g de un crudo de reacción líquido de color amarillento cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto que está constituido por una mezcla del dihidrofurano de partida (60%) y ácido tioacético (40%), sin que se detecten las señales del producto de reacción pretendido.

**C) Ensayo de apertura en medio neutro del 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano, seguido de tioacetilación, en un único paso.**

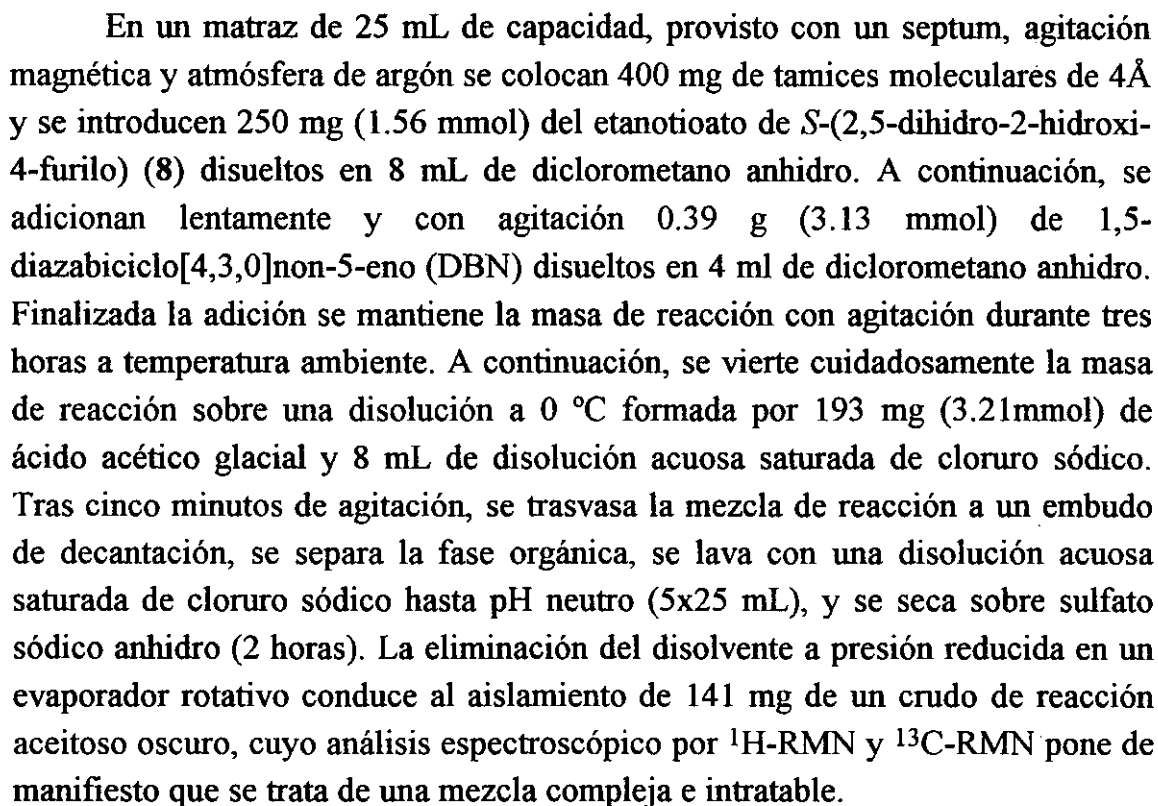
Por adaptación del procedimiento descrito por Liu *et al.*<sup>135</sup> y Evers *et al.*<sup>134</sup>



En un matraz de dos bocas y 100 mL de capacidad, protegido de la luz y provisto de septum, agitación magnética, baño calefactor, refrigerante de reflujo y atmósfera de argón, se colocan 1.0 g (7.68 mmol) de 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurano, 40 mL de acetonitrilo anhidro y 6.91 g (46.10 mmol) de yoduro sódico. A continuación se añaden 1.37 mL (9.22 mmol) del dicloruro del ácido fenilfosfónico y la masa de reacción resultante se mantiene consecutivamente y con agitación durante 14 horas a reflujo y 15 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se añaden 6 gotas de piperidina y 597 mg (7.84 mmol) de ácido tioacético disueltos en 5 mL de acetonitrilo anhidro y se mantiene la masa de reacción con agitación durante dos horas a temperatura ambiente. Finalmente, se elimina el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo, y sobre el crudo de reacción resultante se añaden sucesivamente 50 mL de Et<sub>2</sub>O, 50 mL de una disolución acuosa de sulfito sódico al 5%. El contenido del matraz se trasvasa a un embudo de decantación y la fase acuosa, una vez separada, se extrae con tres porciones de 50 mL de Et<sub>2</sub>O que se unen a la fase orgánica inicial. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas), y la eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 410 mg de un aceite de color oscuro cuya pureza se contrasta mediante su análisis por <sup>1</sup>H-RMN y que se identifica a partir de sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN, como el etanotioato de *S*-(2,5-dihidro-2-hidroxi-4-furilo) (8). Rto.: 33%.

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS)**, δ(ppm): 28.9 (**MeCOS**); 72.1 (**C5**); 121.0 (**C2**); 129.2 (**C3**); 153.1 (**C4**); 189.9 (**CO**).

Por adaptación del método descrito por Ishido *et al.*<sup>223</sup>

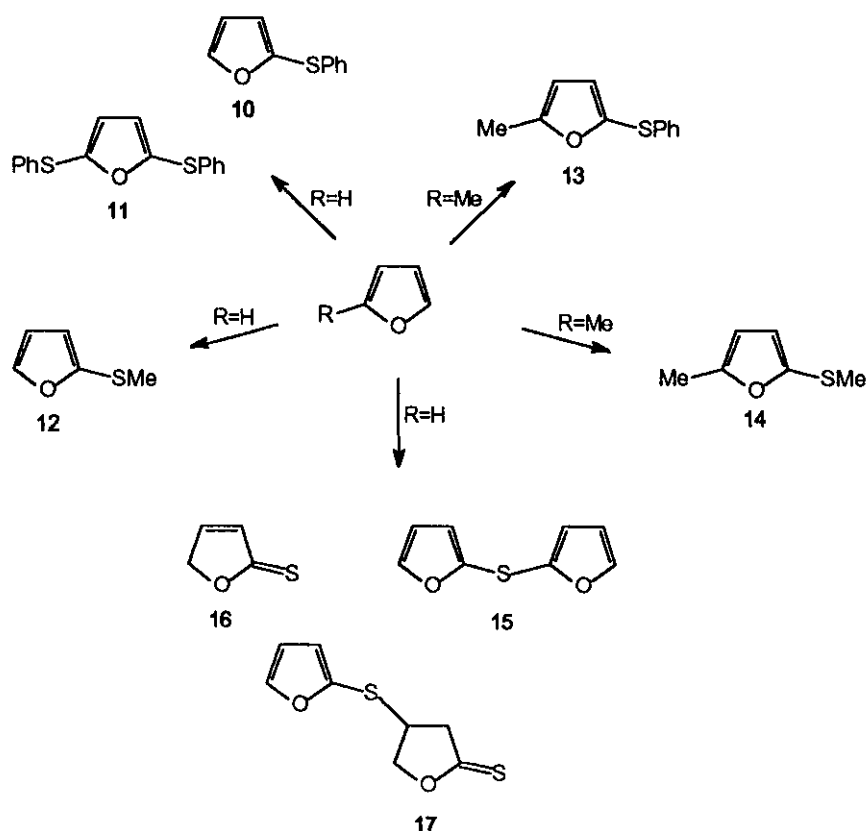


### 5.3. SÍNTESIS DE FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS VÍA METALACIÓN-SULFENILACIÓN DE FURANOS 2(5)-NO SUSTITUIDOS.

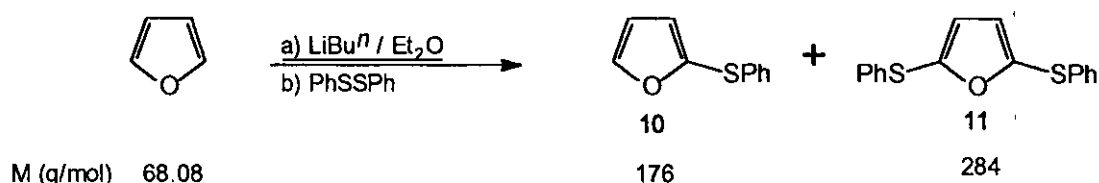
La 2(5)-metalación de furanos es un procedimiento que permite introducir sustituyentes de muy diversa naturaleza en dicha posición. En este trabajo se ha aplicado este protocolo a la 2(5)-sulfenilación de diferentes furanos; en el caso de que el furano de partida no tenga grupos funcionales o heteroátomos incompatibles con la utilización de *n*-butillitio (base muy nucleófila), éste ha sido el reactivo utilizado para formar el 2(5)-litiofurano correspondiente. Cuando el precursor posee átomos de bromo, se ha utilizado como base el diisopropilamido de litio, según se describe a continuación.

#### 5.3.1. A partir de furano o 2-metilfurano.

A partir de furano y 2-metilfurano se han sintetizado los compuestos 10 a 17.



## 5.3.1.1. SÍNTESIS DEL 2-FENILTIOFURANO (10).



En un matraz de dos bocas y 500 mL de capacidad, provisto con un septum, baño frigorífico, refrigerante de reflujo y atmósfera de argón se introducen 6.0 mL (82.55 mmol) de furano disueltos en 60 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro. La disolución resultante se enfría exteriormente a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y a continuación se adiciona lentamente y con agitación 65.3 mL (58.75 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 0.9M en *n*-hexano. Finalizada la adición se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente y después se mantiene a reflujo durante 4 horas, observándose la aparición de una turbidez. Transcurrido este tiempo se enfría el matraz de reacción a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se adicionan 12.81 g (58.75 mmol) de difenildisulfano disueltos en 60 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro. A continuación se mantiene consecutivamente con agitación la masa de reacción durante 30 minutos a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 minutos a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , y, por último, 1 hora a temperatura ambiente. Finalmente se adicionan 30 mL de agua destilada, y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con varias porciones de una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}/n$ -pentano (1/1, v/v) (3x50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL), y, por último, se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 9.59 g de un aceite amarillento cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto que está constituido por una mezcla de 2-feniltiofurano (10) (97%) y 2,5-difeniltiofurano (11) (3%). Se obtiene una muestra espectroscópicamente pura de 10 mediante una purificación del crudo de reacción por cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-pentano), que se identifica a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 90%. Lit.(10).<sup>78,87, 224,225</sup>.

Punto de ebullición (10): 119-120  $^\circ\text{C}/8\text{ torr}$ ;<sup>224</sup> 97-98  $^\circ\text{C}/2.5\text{ torr}$ .<sup>78</sup>

Datos espectroscópicos de 10:

IR (film):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3130, 3060, 1585, 1480, 1460, 1440, 1150, 1010, 910, 740, 690.

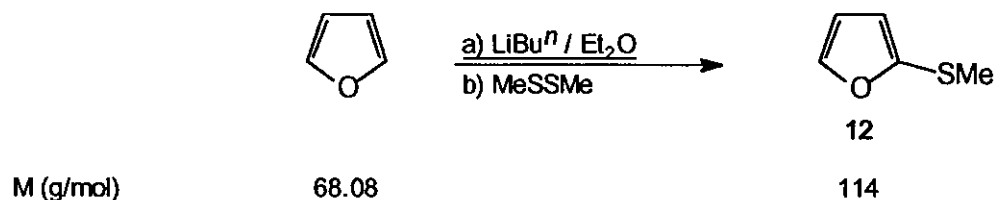
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 6.45 (dd, 1H,  $^3J=3.3$  Hz,  $^3J=2.1$  Hz, **H4**); 6.73 (dd, 1H,  $^3J=3.3$  Hz,  $^4J=0.8$  Hz, **H3**); 7.19 (m, 5H, **PhS**); 7.55 (dd, 1H,  $^3J=2.1$  Hz,  $^4J=0.8$  Hz, **H5**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 111.7 (**C4**); 119.4 (**C3**); 126.2 (**C<sub>para</sub>**); 127.3 (**C<sub>meta</sub>**); 128.9 (**C<sub>orto</sub>**); 136.1 (**C<sub>ipso</sub>**); 142.9 (**C2**); 146.4 (**C5**).

Datos espectroscópicos de 11:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 6.74 (s, 2H, **H3 y H4**); 7.20 (m, 10H, 2·**PhS**).

#### 5.3.1.2. SÍNTESIS DEL 2-METILTIOFURANO (12).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.1.1. de esta Memoria, a partir de 6.4 mL (88.13 mmol) de furano disueltos en 64 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 39.3 mL (62.95 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.6M en *n*-hexano y 5.7 mL (62.95 mmol) de dimetildisulfano disueltos en 15 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, se obtienen 5.90 g de un aceite amarillento cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto que está constituido mayoritariamente por el 2-metiltiofurano (**12**) (85%) y una pequeña cantidad del dimetildisulfano de partida (15%). Se obtiene una muestra espectroscópicamente pura de **12** mediante la purificación del crudo de reacción por destilación a vacío (75-77 °C/180 torr), que se identifica a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 70%. Lit.(**12**).<sup>89,225,226</sup>.

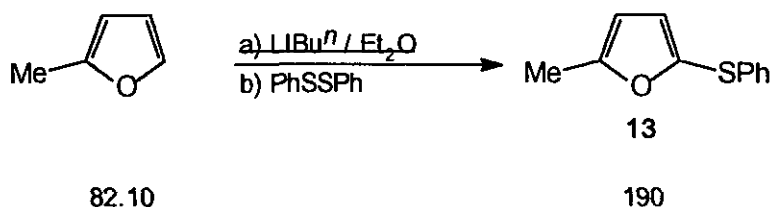
Punto de ebullición: 42-43 °C/9 torr;<sup>89</sup> 139-140 °C/771 torr.<sup>226</sup>

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3120, 2930, 1680, 1470, 1155, 1010, 910, 740.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.40 (s, 3H, SMe); 6.36 (dd, 1H,  $^3J=3.3$  Hz,  $^3J=2.0$  Hz, H4); 6.42 (dd, 1H,  $^3J=3.3$  Hz,  $^4J=1.0$  Hz, H3); 7.47 (dd, 1H,  $^3J=2.0$  Hz,  $^4J=1.0$  Hz, H5).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 18.7 (SMe); 111.3 (C4); 114.1 (C3); 144.7 (C5); 147.2 (C2).

### 5.3.1.3. SÍNTESIS DEL 2-FENILTIO-5-METILFURANO (13).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.1.1. de esta Memoria, a partir de 2.5 mL (25.3 mmol) de 2-metilfurano disueltos en 20 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 15.8 mL (25.3 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.6M en *n*-hexano y 5.51 g (25.3 mmol) de difenildisulfano disueltos en 40 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, se obtienen 4.24 g de un aceite amarillento cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto que está constituido por una mezcla del 2-feniltio-5-metilfurano (13) (68%) y difenildisulfano de partida (32%). Se obtuvo una muestra espectroscópicamente pura de 13 precipitando con metanol el difenildisulfano que no ha reaccionado y después por cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-pentano) del crudo resultante, que se identifica como 13 a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 56%.

Punto de ebullición (horno de bolas):<sup>87</sup> 110 °C/0.5 torr.

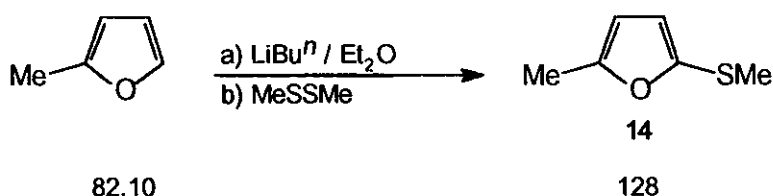
IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3060, 2920, 1705, 1580, 1470, 1435, 1215, 1015, 785, 735, 690

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.31 (dd, 3H,  $^4J=1.0$  Hz,  $^5J=0.4$  Hz, Me); 6.06 (dc, 1H,  $^3J=3.0$  Hz,  $^4J=1.0$  Hz, H4); 6.60 (dc, 1H,  $^3J=3.0$  Hz,  $^5J=0.4$  Hz, H3);

7.19 (m, 5H, PhS).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 13.9 (Me); 108.0 (C4); 121.1 (C3); 125.9 (C<sub>para</sub>); 126.9 (C<sub>meta</sub>); 128.9 (C<sub>orto</sub>); 136.9 (C<sub>ipso</sub>); 140.1 (C2); 156.7 (C5).

#### 5.3.1.4. SÍNTESIS DEL 2-METIL-5-METILTIOFURANO (14).



De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado 5.3.1.1. de esta Memoria, a partir de 8.7 mL (88.13 mmol) de 2-metilfuran disueltos en 64 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 55.1 mL (88.13 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.6M en *n*-hexano y 7.9 mL (88.13 mmol) de dimetildisulfano disueltos en 21 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, se obtienen 8.40 g de un líquido amarillento cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto que está constituido por una mezcla del 2-metil-5-metiltiofurano (14) (81%) y dimetildisulfano de partida (19%). Se obtiene una muestra espectroscópicamente pura de 14 mediante la purificación del crudo de reacción por destilación a vacío (80-82 °C/47 torr), identificándose como tal a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 60%. Lit. (14).<sup>117,227</sup>

Punto de ebullición:<sup>117</sup> 56-57 °C/torr.

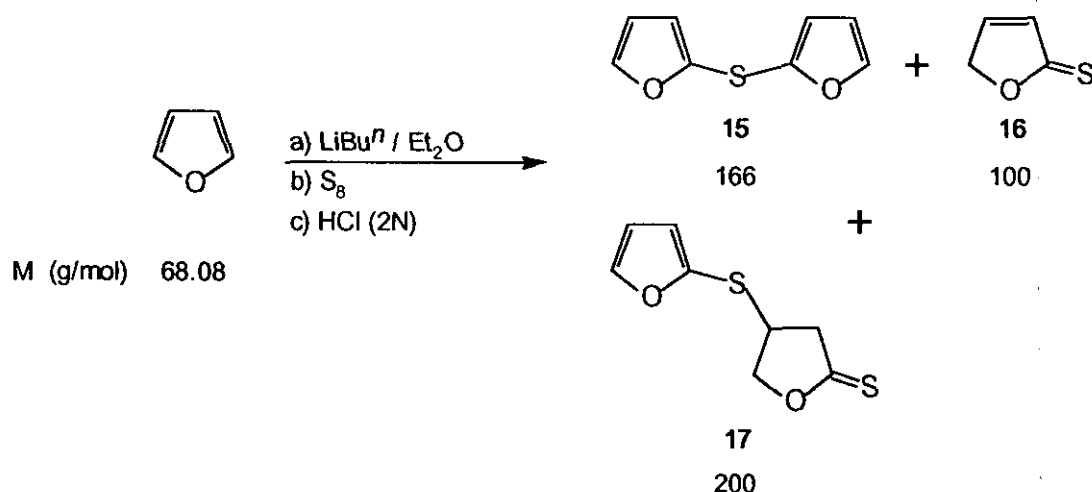
IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3120, 2990, 2920, 1770, 1670, 1590, 1500, 1450, 1215, 1195, 1110, 1020, 970, 950, 925, 785.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.30 (dd, 3H,  $^4J=1.2$  Hz,  $^5J=0.3$  Hz, Me); 2.38 (s, 3H, MeS); 5.95 (dc, 1H,  $^3J=3.3$  Hz,  $^4J=1.2$  Hz, H3); 6.35 (dc, 1H,  $^3J=3.3$  Hz,  $^5J=0.3$  Hz, H4).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 13.8 (c,  $^1J=128.6$  Hz, Me); 19.5 (c,  $^1J=140.3$  Hz, MeS); 107.5 (dq,  $^1J=173.9$  Hz,  $^2J_{\text{C3,H4}}=^3J_{\text{C3,Me}}=3.8$  Hz, C3); 116.2 (dd,  $^1J=175.8$  Hz,  $^2J=4.6$  Hz, C4); 144.5 (m, C5); 154.9 (m, C2).



## 5.3.1.5. ENSAYO DE SÍNTESIS DE 2-FURANOTIOL (16).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.1.1. de esta Memoria, a partir de 1.0 mL (13.75 mmol) de furano disueltos en 10 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, y 10.9 mL (9.82 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 0.9M en *n*-hexano, se obtiene una disolución etérea de 2-litiofurano a la que, una vez enfriada exteriormente a  $-78^\circ\text{C}$ , se añaden en contracorriente de argón 346 mg (10.80 mmol) de azufre. Se mantiene la masa de reacción con agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y se deja que la masa de reacción alcance la temperatura de  $-30^\circ\text{C}$ . A continuación se añaden 30 mL de agua y hielo picado, y se trasvasa la masa de reacción a un embudo de decantación en el que se separa la fase acuosa que se guarda para su posterior manipulación. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidróxido potásico al 10% (3x50 mL) y se seca sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce al aislamiento de 873 mg de un crudo de reacción amarillento cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN revela que está constituido por una mezcla muy compleja de productos no identificables, en la que se puede detectar, en una proporción muy pequeña, la presencia del 2,2'-difurilsulfano (15).

Por otra parte, la fase acuosa original y las aguas de lavado de la fase orgánica reunidas se tratan con hielo picado y  $\text{Et}_2\text{O}$ , se acidulan hasta  $\text{pH}=5$  mediante la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N. La mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación en el que se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x50 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del

disolvente por destilación a presión atmosférica conduce al aislamiento de 303 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN revela la presencia, como componentes mayoritarios, de la 2(5H)-furanotona (16) (67%) y de la 4-(2-furiltio)-tetrahydro-2-furantona (17) (33%). Rto.<sub>espectr.</sub> en 16: 20%. Lit. (16)<sup>89</sup>

Datos espectroscópicos de 16:

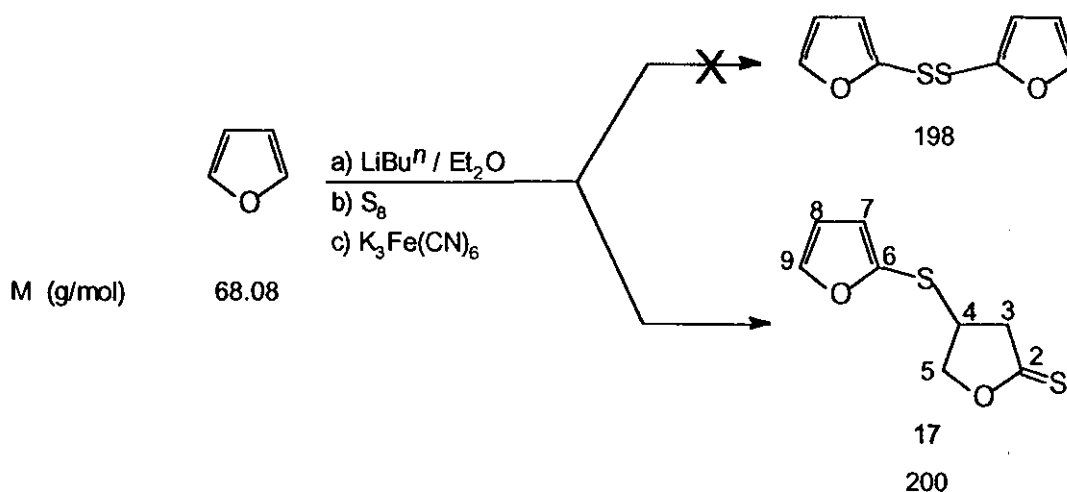
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 5.23 (t, 2H,  $^3J_{\text{H5,H4}}=^4J_{\text{H5,H3}}=2.0$  Hz, **H5**); 6.60 (dt, 1H,  $^3J=5.7$  Hz,  $^4J=2.0$  Hz, **H3**); 7.56 (dt, 1H,  $^3J=5.7$  Hz,  $^4J=2.0$  Hz, **H4**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 82.0 (**C5**); 134.3 (**C3**); 149.6 (**C4**); 213.5 (**C2**).

Los datos espectroscópicos de los compuestos 15 y 17 están recogidos en los apartados 5.3.1.6.B y 5.3.1.7.A respectivamente.

#### 5.3.1.6. ENSAYOS DE SÍNTESIS DEL 2,2'-DIFURILDISULFANO.

A) Vía oxidación "in situ" del 2-furanotiol con hexacianoferrato potásico.



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.1.1. de esta Memoria, a partir de 15.4 mL (212.1 mmol) de furano disueltos en 155 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, y 126.3 mL (151.5 mmol) de una disolución de *n*-butilitio 1.2 M en *n*-hexano, se obtiene una disolución etérea de 2-litiofurano a la que, una vez enfriada exteriormente a -78 °C, se le añaden en contracorriente de argón 5.34 g (166.65 mmol) de azufre. Se mantiene la masa de reacción con agitación a -78 °C durante 90 minutos, y a continuación se deja que la masa de reacción alcance la temperatura de -15 °C, y posteriormente se vierte cuidadosamente sobre 400 mL de agua destilada fría. Se trasvasa la mezcla resultante a un embudo de decantación en el que se separa la fase acuosa que se guarda para su posterior manipulación, y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% (3x100 mL) y se seca sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 760 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN revela que está constituido por una mezcla compleja de productos no identificables en la que se puede detectar la presencia del 2,2'-difurilsulfano (15).

Por otra parte, la fase acuosa original y las aguas de lavado de la fase orgánica reunidas se adicionan gota a gota y con agitación sobre una disolución de 49.88 g (151.5 mmol) de K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> en 1100 mL de agua destilada. Finalizada la adición, se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 13 horas, se trasvasa a un embudo de decantación y se extraen con Et<sub>2</sub>O (3x250 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x250 mL) y se dejan secar sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 260 mg de un sólido parduzco cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto que se trata de una mezcla compleja e intratable.

A continuación, la fase acuosa resultante de la última extracción con Et<sub>2</sub>O se acidula con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH=1 y se extraen con Et<sub>2</sub>O (3x250 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x250 mL) y se dejan secar sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce al aislamiento de 8.901 g de un aceite oscuro cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN revela que está constituido por una mezcla de la 4-(2-furiltio)-tetrahydro-2-furantiona (17) como componente mayoritario, trazas de 2(5H)-furantiona (16) y otros compuestos no identificables. La purificación de 17 se llevo a cabo primero mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-hexano/Et<sub>2</sub>O, 70:30, v/v) y después por destilación a vacío (125 °C/0.1 torr),

recogiéndose finalmente 3.931 g de un aceite incoloro cuya pureza se contrastó mediante una cromatografía en capa fina y que se identificó como la 4-(2-furiltio)-tetrahidro-2-furantonina (**17**) a partir de su análisis de combustión y sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.: 26%.

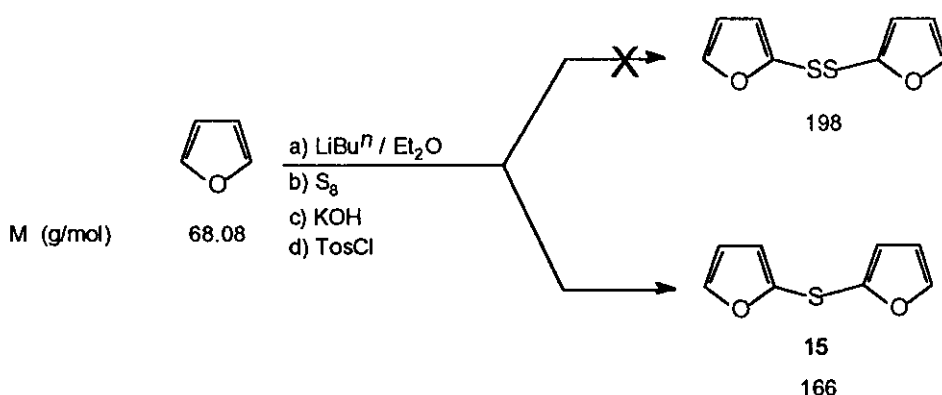
Análisis de combustión de **17**. Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{S}_2$ : C, 48.0%; H, 4.0%  
Encontrado: C, 47.5%; H, 4.0%

Datos espectroscópicos de **17**:

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3130, 2960, 2900, 1460, 1370, 1320, 1245, 1210, 1980, 1950, 1010, 935, 910, 750.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 3.10 (dd, 1H,  $^2J=-19.1$  Hz,  $^3J=5.7$  Hz, **H3**); 3.39 (dd, 1H,  $^2J=-19.1$  Hz,  $^3J=8.0$  Hz, **H3**); 3.86 (dddd, 1H,  $^3J=8.0$  Hz,  $^3J=6.6$  Hz,  $^3J=5.7$  Hz,  $^3J=5.1$  Hz, **H4**); 4.65 (dd, 1H,  $^2J=-10.2$  Hz,  $^3J=5.1$  Hz, **H5**); 4.87 (dd, 1H,  $^2J=-10.2$  Hz,  $^3J=6.6$  Hz, **H5**); 6.44 (dd, 1H,  $^3J=3.3$  Hz,  $^3J=2.0$  Hz, **H8**); 6.67 (dd, 1H,  $^3J=3.3$  Hz,  $^4J=0.7$  Hz, **H7**); 7.57 (dd, 1H,  $^3J=2.0$  Hz,  $^4J=0.7$  Hz, **H9**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 43.5 (dq,  $^1J=149.8$  Hz,  $^2J=4.6$  Hz, **C4**); 49.9 (tc,  $^1J=138.0$  Hz,  $^2J_{\text{C3,H4}}=^3J_{\text{C3,H5}}=2.2$  Hz, **C3**); 80.8 (tc,  $^1J=154.8$  Hz,  $^2J_{\text{C5,H4}}=^3J_{\text{C5,H3}}=3.1$  Hz, **C5**); 111.8 (ddd,  $^1J=177.0$  Hz,  $^2J=12.8$  Hz,  $^2J=4.3$  Hz, **C8**); 120.4 (ddd,  $^1J=178.5$  Hz,  $^2J=5.2$  Hz,  $^3J=3.9$  Hz, **C7**); 141.3 (dd,  $^2J=8.6$  Hz,  $^3J=4.9$  Hz, **C6**); 147.0 (ddd,  $^1J=203.9$  Hz,  $^2J=9.8$  Hz,  $^3J=7.3$  Hz, **C9**); 218.7 (c,  $^2J=^3J=4.1$  Hz, **C2**).

**B) Vía reacción con cloruro de *p*-toluensulfonilo.**

De acuerdo con procedimiento descrito en el apartado 5.3.1.1. de esta Memoria, a partir de 1 mL (13.75 mmol) de furano disuelto en 10 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, y 8.5 mL (9.82 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.15M en *n*-hexano, se obtiene una disolución etérea de 2-litiofurano a la que, una vez enfriada exteriormente a -78 °C, se añaden en contracorriente de argón 346 mg (10.8 mmol) de azufre y se mantiene la masa de reacción resultante con agitación a -78 °C durante 30 minutos. A continuación se deja que la masa de reacción alcance la temperatura de 0 °C, se añaden sucesivamente 857 mg (13.75 mmol) de hidróxido potásico y 2.44 g (12.77 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo disueltos en 10 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, y se mantiene la agitación de la masa de reacción a 0 °C durante tres horas y a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo se adicionan cuidadosa y sucesivamente 20 mL de agua destilada y 500 mL de una disolución acuosa de hidróxido potásico al 10%. Finalmente, la masa de reacción resultante se trasvasa a un embudo de decantación y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL) y se dejan secar sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 650 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto la presencia del 2,2'-difurilsulfano (15) como componente mayoritario. La purificación se lleva a cabo mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-hexano/Et<sub>2</sub>O, 95:5, v/v), recogiendo 480 mg de un producto que se identifica como el 2,2'-difurilsulfano (15) a partir de su análisis de combustión y sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y EM.. Rto.: 50%.

Punto de ebullición: 228 98-99 °C/10 torr.

Análisis de combustión. Calculado para  $C_8H_6O_2S$ : C, 57.8 %; H, 3.6%

Encontrado: C, 56.8 %; H, 3.6%

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3145, 3125, 1450, 1360, 1210, 1150, 1055, 1000, 900, 815, 740.

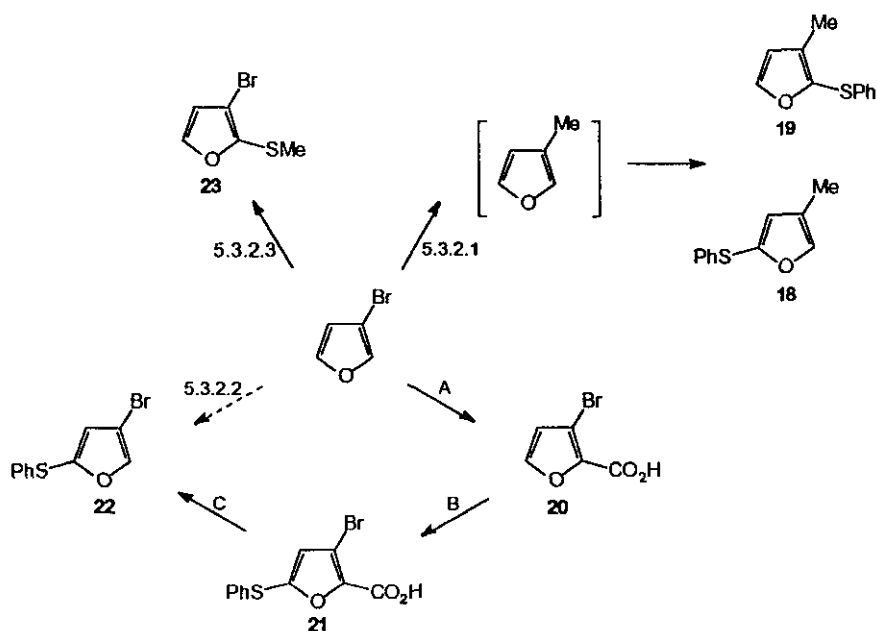
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 6.36 (dd, 1H,  $^3J=3.2$  Hz,  $^3J=2.1$  Hz, **H4**); 6.61 (dd, 1H,  $^3J=3.2$  Hz,  $^4J=1.0$  Hz, **H3**); 7.46 (dd, 1H,  $^3J=2.1$  Hz,  $^4J=1.0$  Hz, **H5**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 111.5 (ddd,  $^1J=176.2$  Hz,  $^2J=13.1$  Hz,  $^2J=4.0$  Hz, **C4**); 116.7 (ddd,  $^1J=179.3$  Hz,  $^2J=5.5$  Hz,  $^3J=3.6$  Hz, **C3**); 142.7 (c aparente,  $^2J_{\text{C2,H3}}=^3J_{\text{C2,H4}}=^3J_{\text{C2,H5}}=8.4$  Hz, **C2**); 145.6 (ddd,  $^1J=203.5$  Hz,  $^2J=10.1$  Hz,  $^3J=8.1$  Hz, **C5**).

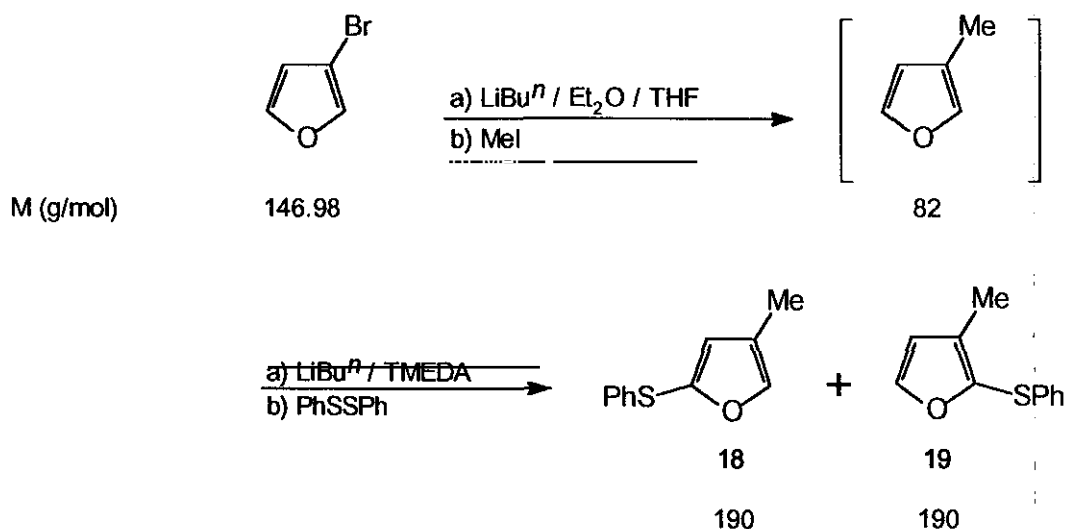
EM,  $m/z$ : 168 (6); 166 (M, 99.5), 138 (100), 137 (94), 109 (43), 105(41), 69 (39), 55 (35).

### 5.3.2. A partir del 3-bromofurano.

A partir del 3-bromofurano se han obtenido los siguientes furanos monotiosustituídos:



### 5.3.2.1. SÍNTESIS DEL 2-FENILTIO-4-METILFURANO (18) Y 2-FENILTIO-3-METILFURANO (19) VÍA 3-METILFURANO.



En un matraz de 25 mL de capacidad, provisto con un septum, agitación magnética, baño frigorífico y atmósfera de argón, se colocan 0.6 mL (6.80 mmol) de 3-bromofurano disueltos en una mezcla de 4 mL de THF anhidro y 8 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro. A continuación, se enfría exteriormente el matraz de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  y se añaden gota a gota y con agitación 4.25 mL (6.80 mmol) de una disolución de *n*-butilitio 1.6M en *n*-hexano. Finalizada la adición, se mantiene la masa de reacción con agitación durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , se añaden 0.43 mL (6.80 mmol) de yoduro de metilo y se mantiene una hora más a  $-78^\circ\text{C}$ . Transcurrido este tiempo, se deja a la masa de reacción que alcance lentamente la temperatura ambiente y se adiciona gota a gota una mezcla formada por 4.25 mL (6.80 mmol) de una disolución de *n*-butilitio 1.6M en *n*-hexano y 1.0 mL (6.80 mmol) de TMEDA. Finalizada la adición se mantiene la masa de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añaden 1.48 g (6.80 mmol) de difenildisulfano disueltos en 10 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se procede a la eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo, obteniéndose un crudo que se disuelve en 20 mL de una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}/n$ -pentano (1:1, v/v). A continuación, se añaden 5 mL de agua destilada, se trasvasa la mezcla a un embudo de decantación y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}/n$ -pentano (1:1, v/v) (3x50 mL) y los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de NaOH (2N) (3x50 mL), y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL), y, por

último, se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 1.50 g de un crudo de reacción aceitoso de color naranja cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto la presencia del difenildisulfano (50%) y del *n*-butilfenilsulfano (28%) como componentes mayoritarios, junto con el 2-feniltio-4-metilfurano (**18**) (9%), el 2-feniltio-3-metilfurano (**19**) (7%) y el 2-feniltiofurano (**10**) (6%). La separación de los compuestos **18** y **19** mediante una cromatografía rápida en columna no es posible debido a la similitud de sus valores de  $R_f$ , a pesar de los numerosos ensayos que se llevan a cabo con una amplia gama de disolventes, tanto puros como con mezclas en diferente proporciones. Rto.<sub>espectr.</sub>: **18** (10%) y **19** (8%). Lit. (**19**).<sup>229</sup>

Datos espectroscópicos de **18**:

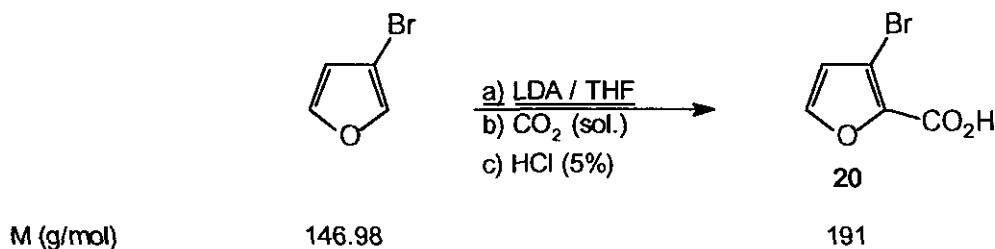
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.04 (dd, 1H,  $^4J=1.1$  Hz,  $^4J=0.5$  Hz, **Me**); 6.61 (dc, 1H,  $^4J=1.1$  Hz,  $^4J=0.5$  Hz, **H3**); 7.20 (m, 5H, **PhS**); 7.34 (q, 1H,  $^4J_{\text{H5},\text{H3}}=^4J_{\text{H5},\text{Me}}=1.1$  Hz, **H5**).

Datos espectroscópicos de **19**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.13 (sa, 3H, **Me**); 6.39 (d, 1H,  $^3J=1.9$  Hz, **H4**); 7.20 (m, 5H, **PhS**); 7.50 (dc, 1H,  $^3J=1.9$  Hz,  $^5J=0.5$  Hz, **H5**).

### 5.3.2.2. SÍNTESIS DEL 4-BROMO-2-FENILTIOFURANO (**22**).

#### A) Preparación del ácido 3-bromo-2-furanocarboxílico (**20**).



En un matraz de tres bocas y 50 mL de capacidad, provisto con un septum, baño frigorífico, agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de



argón, se colocan 1.0 mL (6.80 mmol) de diisopropilamina y 7 mL de THF anhidro. A continuación, se enfría exteriormente el matraz de reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se adicionan lentamente y con agitación 4.25 mL (6.80 mmol) de una disolución de *n*-butilitio 1.6M en *n*-hexano, y después de agitar durante 10 minutos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añaden 0.6 mL (6.80 mmol) de 3-bromofurano, manteniéndose la agitación de la masa de reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 150 minutos. A continuación se añade en contracorriente de argón un exceso de  $\text{CO}_2$  sólido, se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente, y, cuando el borboteo del  $\text{CO}_2$  en exceso ha desaparecido, se elimina el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo. El crudo resultante se disuelve en la cantidad mínima necesaria de agua destilada, se trasvasa a un embudo de decantación y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x50 mL). La fase acuosa resultante se acidula a pH=1 con disolución acuosa de HCl al 5% y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x50 mL). Estos extractos etéreos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 1.10 g de un sólido blanco cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto que se trata del ácido 3-bromo-2-furanocarboxílico (20). La purificación del producto obtenido se lleva a cabo mediante recristalización en una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}$ /*n*-pentano, obteniéndose 909 mg de un sólido cuya pureza se contrasta por su análisis de combustión y que se identifica como el ácido 3-bromo-2-furanocarboxílico (20) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.: 70%. Lit. (20).<sup>74,112</sup>

**Punto de fusión:** 150-152  $^{\circ}\text{C}$ ; lit.<sup>112</sup> 163  $^{\circ}\text{C}$

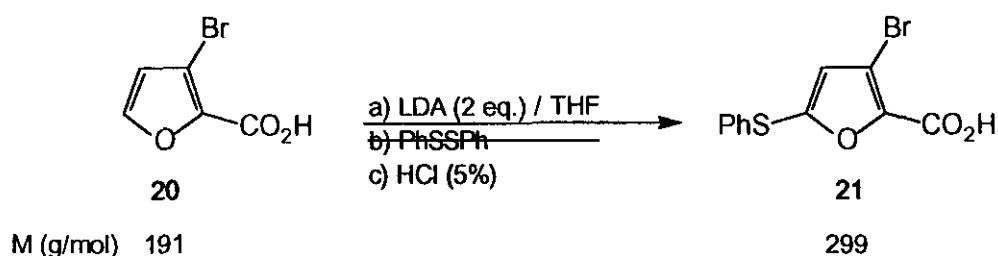
**Análisis de combustión.** Calculado para  $\text{C}_5\text{H}_3\text{BrO}_3$ : C, 31.4%; H, 1.6%.

Encontrado: C, 31.7%; H, 1.8%.

**IR (KBr).**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3300-2100 (ancha y estructurada,  $\text{COO-H}$ ), 1670 ( $\text{C=O}$ ), 1560, 1470, 1290.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).**  $\delta(\text{ppm})$ : 6.68 (d, 1H,  $^3\text{J}=1.8\text{ Hz}$ , H4); 7.60 (d, 1H,  $^3\text{J}=1.8\text{ Hz}$ , H5); 11.29 (sa, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).**  $\delta(\text{ppm})$ : 111.0 (d,  $^2\text{J}=8.1\text{ Hz}$ , C3); 117.3 (dd,  $^1\text{J}=184.3\text{ Hz}$ ,  $^2\text{J}=13.1\text{ Hz}$ , C4); 140.2 (s, C2); 146.8 (dd,  $^1\text{J}=207.5\text{ Hz}$ ,  $^2\text{J}=10.0\text{ Hz}$ , C5); 162.83 (s,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

**B) Metalación - sulfenilación de 20.**

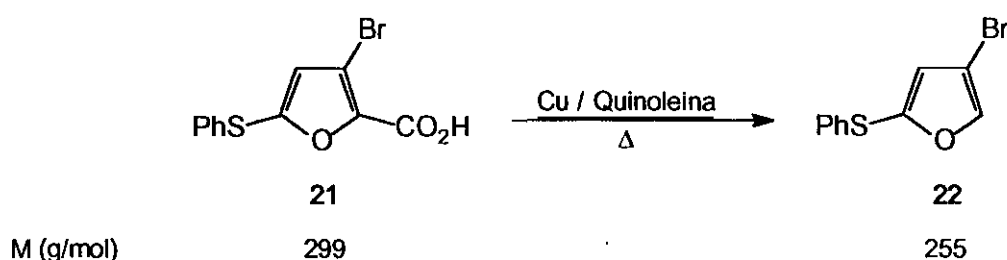
De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.2.2.A de esta Memoria, a partir de 0.5 mL (3.67 mmol) de diisopropilamina anhidra disueltos en 3.7 mL de THF anhidro, 2.3 mL (3.67 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.6M en *n*-hexano, 350 mg (1.83 mmol) del ácido 3-bromo-2-furanocarboxílico (**20**) disueltos en 3 mL de THF anhidro, y 400 mg (1.83 mmol) de difenildisulfano disueltos en 3 mL de THF anhidro se obtiene una masa de reacción que se deja que alcance lentamente la temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante 12 horas. La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de un crudo de reacción que se disuelve en la cantidad mínima necesaria de agua destilada, y la disolución acuosa resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x50 mL). Estos extractos etéreos se desechan, y la fase acuosa se acidula hasta pH=1 mediante la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5%, y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x50 mL). Los extractos etéreos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 430 mg de un sólido blanco cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto que se trata del ácido 3-bromo-5-feniltio-2-furanocarboxílico (**21**) impurificado por una pequeña cantidad (15%) del ácido 3-bromo-2-furanocarboxílico (**20**) de partida. La recrystalización de este crudo de una mezcla de cloroformo/*n*-pentano permite la obtención del ácido 3-bromo-5-feniltio-2-furanocarboxílico (**21**) con una pureza del 96%, ya que no resulta posible la eliminación completa del ácido de partida **20**. La pureza del producto obtenido, así como su identificación se ha llevado a cabo a partir de sus datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 67%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS). δ(ppm): 6.58 (s, 1H, **H4**); 7.40 (m, 5H, **PhS**); 7.98 (sa, 1H, **CO<sub>2</sub>H**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 111.4 (C3); 120.6 (C4); 128.4 (C<sub>para</sub>); 129.5 (C<sub>meta</sub>); 131.3 (C<sub>orto</sub>); 131.9 (C<sub>ipso</sub>); 142.0 (C2); 152.8 (C5); 161.8 (CO<sub>2</sub>H).

### C) Descarboxilación del ácido 3-bromo-5-feniltio-2-furanocarboxílico (21).

Por adaptación del procedimiento descrito por Gronowicz *et al.*<sup>113</sup>

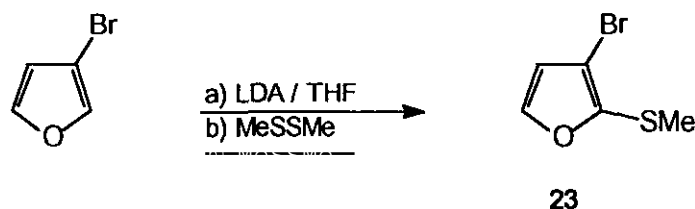


En un matraz de dos bocas y 10 mL de capacidad, provisto con agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de argón, se colocan 156 mg (0.5 mmol) del ácido 3-bromo-5-feniltio-2-furanocarboxílico (21) (contiene aproximadamente un 4% de ácido 3-bromo-2-furanocarboxílico (20)), y se disuelven en 1 mL de quinoleína. A continuación, se adicionan en contracorriente de argón 71 mg (1.1 mmol) de cobre en polvo, se introduce el matraz de reacción en un baño de silicona previamente precalentado a 100 °C y se calienta a 130-150 °C hasta que no se observe el desprendimiento de burbujas de CO<sub>2</sub>. Transcurrido este tiempo, se diluye el crudo de reacción en Et<sub>2</sub>O y se filtra para eliminar el cobre. El filtrado se trasvasa a un embudo de decantación donde se lava sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5% (3x50 mL) y con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL). La fase etérea resultante se seca sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 90 mg de un aceite de color parduzco cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN muestra que está compuesto por el 4-bromo-2-feniltiofurano (22) impurificado con el 2-feniltiofurano (10) en una proporción mínima (8%). La purificación del crudo de reacción se lleva a cabo mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-pentano), obteniéndose 74 mg de un aceite cuya pureza se contrasta mediante una cromatografía en capa fina y que se identifica como el 4-bromo-2-feniltiofurano (22) a partir de sus datos de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.: 58%.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 6.75 (d, 1H,  $^4J=1.2$  Hz, **H3**); 7.23 (m, 5H, **PhS**); 7.55 (d, 1H,  $^4J=1.2$  Hz, **H5**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 100.5 (**C4**); 121.3 (**C3**); 126.8 (**C<sub>para</sub>**); 128.3 (**C<sub>meta</sub>**); 128.1 (**C<sub>orto</sub>**); 134.8 (**C<sub>ipso</sub>**); 142.3 (**C2**); 144.5 (**C5**).

### 5.3.2.3. SÍNTESIS DEL 3-BROMO-2-METILTIOFURANO (23).



M (g/mol)

146.98

192.9

De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.2.2.A de esta Memoria, a partir de 8.0 mL (57.02 mmol) de diisopropilamina y 57 mL de THF anhidro, 45.6 mL (57.02 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.25M en *n*-hexano, 4.7 mL (51.84 mmol) de 3-bromofurano y 4.6 mL (51.84 mmol) de dimetildisulfano, se obtiene una masa de reacción que se mantiene consecutivamente con agitación durante una hora a  $-78$  °C, una hora a  $0$  °C y doce horas a temperatura ambiente. Finalmente se adicionan 160 mL de agua fría destilada, se trasvasa la mezcla de reacción a un embudo de decantación y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x50 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N (3x50 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N (3x50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL), y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 6.06 g de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN revela la presencia del 3-bromo-2-metiltiofurano (**23**) (49%) y del 3-bromofurano de partida (23%) como componentes mayoritarios, y una pequeña cantidad del 2-metiltiofurano (**12**) (6%). Se obtiene una muestra espectroscópicamente pura de **23** mediante la purificación del crudo de reacción por cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-hexano), identificándose a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y EM. Rto.<sub>espectr.</sub>: 30%.

Punto de ebullición:<sup>142</sup> 79-81 °C/14 torr.

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3120, 3100, 2900, 1535, 1460, 1430, 1420, 1350, 1185, 1130, 1040, 955, 880, 735.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.40 (s, 3H, MeS); 6.47 (d, 1H,  $^3J=2.1$  Hz, H4); 7.44 (d, 1H,  $^3J=2.1$  Hz, H5).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 17.9 (c,  $^1J=141.7$  Hz, MeS); 106.2 (d,  $^2J=8.1$  Hz, C3); 115.0 (dd,  $^1J=181.3$  Hz,  $^2J=13.1$  Hz, C4); 144.9 (dd,  $^1J=206.0$  Hz,  $^2J=9.6$  Hz, C5); 145.6 (sext,  $^3J_{\text{C2,Me}}=^3J_{\text{C2,H4}}=^3J_{\text{C2,H5}}=5.5$  Hz, C2).

EM,  $m/z$ : 194 (89); 192 (85); 179 (34); 177 (33); 151 (32); 149 (31); 85 (55); 70 (34); 69 (100); 45 (76).

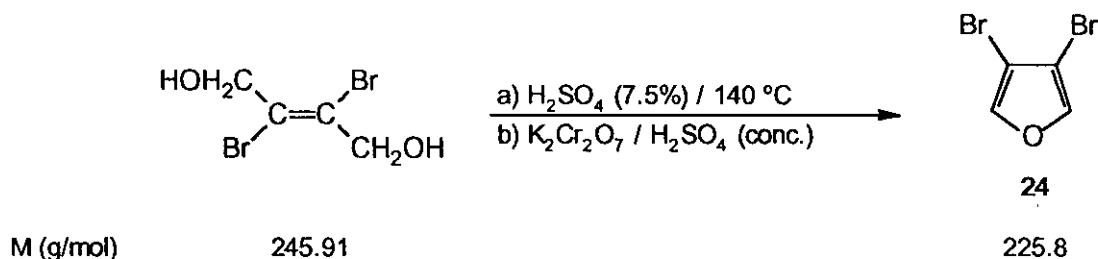
### 5.3.3. A partir de 3,4-dibromofurano (24).

#### 5.3.3.1. SÍNTESIS DEL 3,4-DIBROMO-2-METILTIOFURANO (25).

La síntesis de 25 se ha llevado a cabo por metalación del 3,4-dibromofurano (24) seguida de metilsulfenilación, según el procedimiento que se describe a continuación. El precursor ha sido preparado por el procedimiento descrito en el apartado A.

#### A) Preparación del 3,4-dibromofurano (24).

El compuesto 24 se preparó de acuerdo con el método previamente descrito por M. Gorzynski y D. Rewicki.<sup>110</sup>



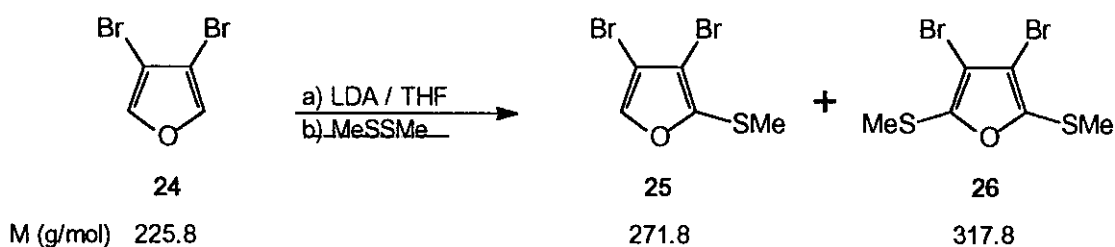
En un matraz de dos bocas y 1 L de capacidad, provisto con un embudo de adición, un dispositivo de arrastre de vapor, baño calefactor y agitación magnética, se colocan 45.0 g (183 mmol) del (*E*)-2,3-dibromo-2-buten-1,4-diol y 108 mL de una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 7.5%. A continuación, se calienta exteriormente el matraz de reacción a 140 °C, y cuando el sólido se ha disuelto completamente, se comienza el arrastre de vapor mientras, simultáneamente, se adicionan durante dos horas una disolución constituida por 51.22 g (174.1 mmol) de dicromato potásico, 35.8 mL de ácido sulfúrico al 96% y 183 mL de agua destilada. Finalizada la adición, se interrumpe el arrastre de vapor, se trasvasa la fase acuosa arrastrada a un embudo de decantación y se extrae con *n*-hexano (3x500 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 12.0 g de un aceite cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN revela que se trata del 3,4-dibromofurano (24) prácticamente puro, por lo que se utiliza directamente sin purificación adicional en las siguientes etapas de síntesis. Rto.: 30%. Lit. (24).<sup>74,110</sup>

Punto de ebullición:<sup>110</sup> 52-53 °C/0.1 torr.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 7.45 (s, H2 y H5).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 103.8 (s, C3 y C4); 141.4 (d, <sup>1</sup>J=212.6 Hz, C2 y C5).

### B) Metalación - sulfenilación de 24.



En un matraz de 25 mL de capacidad, provisto con un septum, agitación magnética, baño frigorífico y atmósfera de argón, se colocan 0.7 mL (4.87 mmol) de diisopropilamina y 5 ml de THF anhidro. A continuación, se enfría

exteriormente el matraz de reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añaden lentamente y con agitación 3.7 mL (4.43 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.2M en *n*-hexano. Finalizada la adición, se mantiene la masa de reacción con agitación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos y, mediante una jeringa, se añade gota a gota a una disolución de 1.0 g (4.43 mmol) del 3,4-dibromofurano (**24**) disuelto en 15 mL de THF anhidro a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , previamente dispuesta en otro matraz de 100 mL de capacidad provisto con un septum, agitación magnética, baño frigorífico y atmósfera de argón. Finalizada la adición, se mantiene la masa de reacción con agitación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos y se añaden 0.4 mL (4.43 mmol) de dimetildisulfano. A continuación y, consecutivamente, se mantiene la masa de reacción durante una hora a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , una hora a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y dos horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añaden 33 mL de agua fría destilada, se trasvasa la masa de reacción a un embudo de decantación y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x100 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N (3x100 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N (3x100 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL) y se dejan secar sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 1.02 g de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN revela la presencia del 3,4-dibromo-2-metiltiofurano (**25**) como componente mayoritario (68%), junto con el 3,4-dibromo-2,5-dimetiltiofurano (**26**) (19%), el 3-bromo-2-metiltiofurano (**23**) (6%) y el 3,4-dibromofurano (**24**) (7%) sin reaccionar. La purificación del crudo de reacción mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-pentano) permite el aislamiento de dos fracciones de 530 mg y 140 mg, cuya pureza se contrasta por cromatografía en capa fina, y que se identifican respectivamente y, por orden de elución, como el 3,4-dibromo 2-metiltiofurano (**25**) y el 3,4-dibromo-2,5-dimetiltiofurano (**26**) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto. en **25**: 44%.

Datos espectroscópicos de **25**:

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3120, 2900, 1770, 1530, 1305, 1210, 1120, 980, 910, 760

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.42 (s, 3H, MeS); 7.54 (s, 1H, H5).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 17.7 (c,  $^1J=141.7\text{ Hz}$ , MeS); 104.6 (d,  $^2J=10.1\text{ Hz}$ , C4); 109.5 (d,  $^3J=6.1\text{ Hz}$ , C3); 142.9 (d,  $^1J=212.6\text{ Hz}$ , C5); 146.7 (q,

$^3J_{C2,H5}=^3J_{C2,Me}=5.5$  Hz, C2).

Datos espectroscópicos de 26:

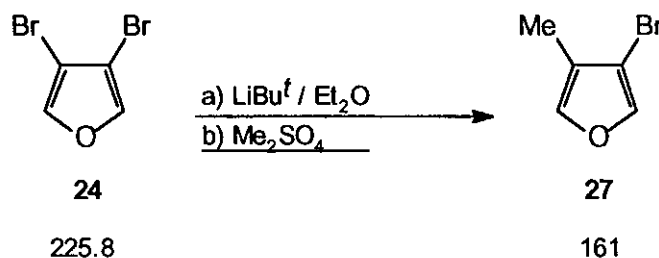
IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2920, 1520, 1420, 1410, 1300, 1085, 1005, 960.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.45 (s, MeS).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 17.6 (MeS); 109.7 (C3 y C4); 148.0 (C2 y C5).

### 5.3.3.2. SÍNTESIS DEL 3-BROMO-4-METIL-2-METILFURANO (28).

#### A) Preparación del 3-bromo-4-metilfurano (27).



En un matraz de 1 L de capacidad, provisto con un septum, baño frigorífico, agitación magnética y atmósfera de argón, se colocan 25.0 g (110.7 mmol) del 3,4-dibromofurano (24) disueltos en 250 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro. A continuación, se enfría exteriormente el matraz de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  y se adicionan lentamente y con agitación 88.6 mL (110.7 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.25M en *n*-pentano. Finalizada la adición se mantiene la masa de reacción con agitación durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  y se añaden 21.0 mL (221.4 mmol) de sulfato de dimetilo, y se deja que la masa de reacción alcance lentamente la temperatura ambiente. A continuación, se adicionan 500 mL de una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación, se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x100 mL) y los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x100 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL) y, por último, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión



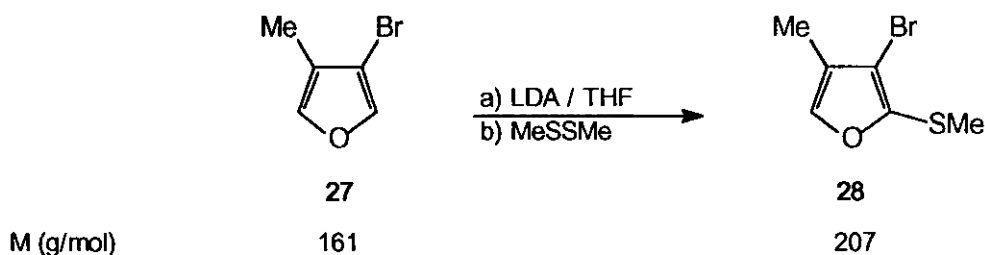
atmosférica permite el aislamiento de 15.44 g de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN revela que está constituido mayoritariamente por el 3-bromo-4-metilfurano (27) (88%), junto con el bromuro de *terc*-butilo (12%) y trazas del 3,4-dibromofurano (24) de partida. La purificación del crudo de reacción se lleva a cabo por eliminación del bromuro de *terc*-butilo por destilación a vacío (25 °C/61 torr), quedando un residuo de 11.76 g cuya pureza se contrasta mediante su análisis por  $^1\text{H}$ -RMN, y que se identifica como el 3-bromo-4-metilfurano (27) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.: 66%.

**IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** 3140, 2920, 1590, 1450, 1260, 1140, 1040, 860, 720.

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ :** 1.99 (dd, 3H,  $^4J=1.2$  Hz,  $^5J=0.3$  Hz, Me); 7.19 (dc, 1H,  $^4J=1.8$  Hz,  $^4J=1.2$  Hz, H5); 7.39 (dc, 1H,  $^4J=1.8$  Hz,  $^5J=0.3$  Hz, H2).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ :** 8.4 (c,  $^1J=128.3$  Hz, Me); 103.4 (ddc,  $^2J_{\text{C3,H2}}=9.8$  Hz,  $^3J_{\text{C3,H5}}=8.0$  Hz,  $^3J_{\text{C3,Me}}=5.0$  Hz, C3); 120.7 (dq,  $^2J_{\text{C4,H5}}=12.5$  Hz,  $^2J_{\text{C4,Me}}=^3J_{\text{C4,H2}}=7.0$  Hz, C4); 139.5 (dq,  $^1J=202.5$  Hz,  $^3J=6.0$  Hz, C5); 140.6 (dd,  $^1J=208.0$  Hz,  $^3J=5.5$  Hz, C2)

### B) Metalación - sulfenilación de 27.



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.2.2.A de esta Memoria, a partir de 10.8 mL (77.2 mmol) de diisopropilamina disueltos en 80 mL de THF anhidro, 54.4 mL (70.73 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.3 M en *n*-hexano, y 10.35 g (64.3 mmol) del 3-bromo-4-metilfurano (27) disueltos en 50 mL de THF anhidro se obtiene una masa de reacción que se agita a -78 °C durante tres horas. Transcurrido este tiempo se añaden 5.7 mL (64.3 mmol) de dimetildisulfano y se mantiene consecutivamente la masa de reacción durante una hora a -78 °C, una hora a 0 °C y doce horas a temperatura ambiente. Finalmente,

se añaden 200 mL de agua fría destilada, se trasvasa la masa de reacción a un embudo de decantación y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x100 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N (3x100 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N (3x100 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL), y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 11.26 g de un crudo de reacción, cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto que está constituido por el 3-bromo-4-metil-2-metiltiofurano (**28**) (82%) y el 3-bromo-4-metilfurano (**27**) (10%) de partida como componentes mayoritarios. La purificación del crudo de reacción se lleva a cabo mediante una destilación a presión reducida (150 °C/20 torr) en un horno de bolas, recogándose una fracción de 8.66 g de un producto cuya pureza se contrasta por <sup>1</sup>H-RMN y que se identifica como el 3-bromo-4-metil-2-metiltiofurano (**28**) a partir de sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.: 65%

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3120, 2940, 2920, 1780, 1585, 1430, 1110, 1035, 935, 755.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.98 (d, 3H, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, Me); 2.38 (s, 3H, MeS); 7.28 (c, 1H, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, H5).

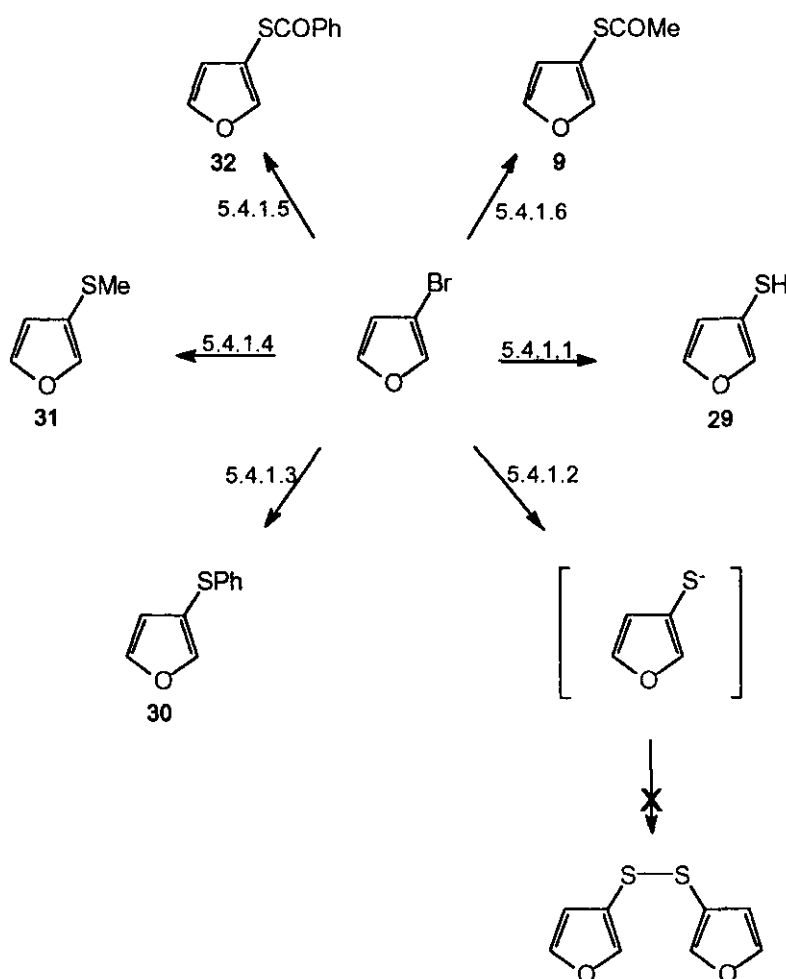
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS),  $\delta(\text{ppm})$ : 9.3 (c, <sup>1</sup>J=128.6 Hz, Me); 17.9 (c, <sup>1</sup>J=141.4 Hz, MeS); 110.0 (dc, <sup>3</sup>J=7.8 Hz, <sup>3</sup>J=4.7 Hz, C3); 122.6 (dc, <sup>2</sup>J=12.8 Hz, <sup>2</sup>J=6.5 Hz, C4); 141.1 (dc, <sup>1</sup>J=203.7 Hz, <sup>3</sup>J=6.0 Hz, C5); 144.9 (q, <sup>3</sup>J<sub>C2,H5</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C2,SMc</sub>=5.0 Hz, C2).

## 5.4. SÍNTESIS DE FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS VÍA INTERCAMBIO HALÓGENO / METAL - SULFENILACIÓN DE 3(4)-BROMOFURANOS.

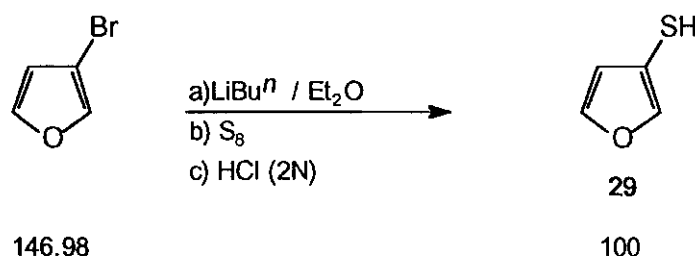
La reacción de intercambio halógeno/metal en furanos 3(4)-bromosustituídos es una estrategia netamente quemoselectiva para la derivación de furanos 3(4)-monotiosustituídos por sulfenilación. Este protocolo ha permitido la síntesis de los compuestos 9, 29 a 32, 34 a 36 y 42 según se indica a continuación

### 5.4.1. A partir de 3-bromofurano.

A partir del 3-bromofurano se han preparado los compuestos:



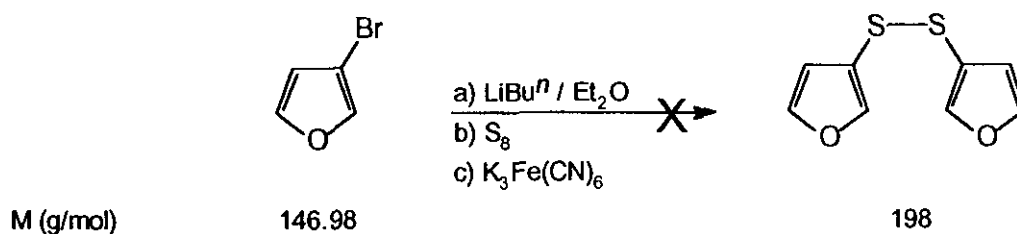
## 5.4.1.1. SÍNTESIS DEL 3-FURANOTIOL (29).



En un matraz de dos bocas y 25 mL de capacidad, provisto con un septum, baño frigorífico, agitación magnética y atmósfera de argón, se colocan 0.6 mL (6.80 mmol) de 3-bromofurano disueltos en 11 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro. A continuación, se enfría exteriormente el matraz de reacción a -78 °C y se añaden lentamente y con agitación 5.9 mL (6.80 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.15M en *n*-hexano. Finalizada la adición se mantiene la agitación de la masa de reacción durante 30 minutos a -78°C, se añaden en contracorriente de argón 240 mg (7.48 mmol) de azufre y se continúa la agitación durante 90 minutos a -78 °C. Transcurrido este tiempo se deja que la masa de reacción alcance lentamente la temperatura de -15 °C y se vierte sobre 18 mL de agua destilada y fría. La mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación, se decanta la fase acuosa, y la fase etérea se extrae con una disolución acuosa de hidróxido potásico al 10% (3x50 mL). Las aguas de lavado se unen a la fase acuosa inicial y se acidulan con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) hasta pH=1. La fase acuosa resultante se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x50 mL), y los extractos etéreos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente mediante una destilación a presión atmosférica permite el aislamiento de 518 mg de un líquido amarillento cuyos análisis por <sup>1</sup>H-RMN revela que está compuesto aproximadamente por un 20% de 3-furanotiol (29) junto con restos de Et<sub>2</sub>O sin eliminar y otros compuestos no identificados. Rto.<sub>espectr.</sub>: 15%.

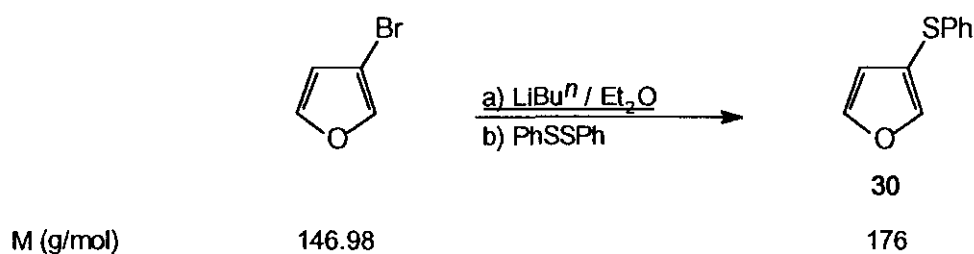
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 2.84 (da, 1H, <sup>4</sup>J=1.5 Hz, SH); 6.37 (m, 1H, H4); 7.39 (t, 1H, <sup>3</sup>J=<sup>4</sup>J=1.8 Hz, H5); 7.42 (m, 1H, H2).

## 5.4.1.2. ENSAYO DE SÍNTESIS DEL 3,3'-DIFURILDISULFANO.



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.4.1.1 de esta Memoria, a partir de 0.61 mL (6.80 mmol) de 3-bromofurano disueltos en 11 mL de  $Et_2O$  anhidro, 5.9 mL (6.80 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.15M en *n*-hexano, 240 mg (7.48 mmol) de azufre y 18 mL de agua destilada y fría para la etapa de hidrólisis, se obtiene una mezcla que se trasvasa a un embudo de decantación, en el que se decanta la fase acuosa y se lava la fase etérea con una disolución acuosa de hidróxido potásico al 10% (3x50 mL). Las aguas de lavado se unen a la fase acuosa inicial y se vierten lentamente sobre una disolución de 2.24 g (6.80 mmol) de hexacianoferrato potásico en 50 mL de agua, y la mezcla resultante se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Transcurrido este periodo de tiempo, se trasvasa a un embudo de decantación, se extrae con  $Et_2O$  (3x100 mL), y los extractos etéreos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 120 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1H$ -RMN pone de manifiesto que se trata de una mezcla muy compleja de productos no identificables, entre los que no se encuentra el disulfano pretendido. Por otra parte, la fase acuosa, se acidula hasta pH=1 con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) y se extrae con  $Et_2O$  (3x100 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 220 mg de un aceite de color parduzco cuyo análisis por  $^1H$ -RMN pone de manifiesto que se trata de una mezcla muy compleja de productos no identificables.

## 5.4.1.3. SÍNTESIS DEL 3-FENILTIOFURANO (30).



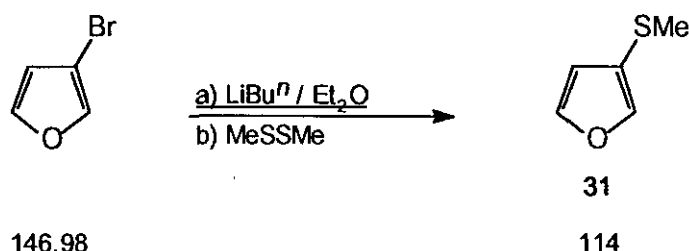
De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.4.1.1. de esta Memoria, a partir de 2.8 mL (30.62 mmol) de 3-bromofurano disueltos en 50 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 26.6 mL (30.62 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.15M en *n*-hexano, y 6.67 g (30.62 mmol) de difenildisulfano disueltos en 50 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, se obtiene una masa de reacción que se mantiene sucesivamente durante una hora a  $-78^\circ\text{C}$ , una hora a  $0^\circ\text{C}$  y dos horas a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 25 mL de agua destilada fría, se trasvasa la masa de reacción a un embudo de decantación, y se extrae con una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}/n$ -pentano (1:1, v/v) (3x50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico (2N) (3x50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 6.25 g de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN revela la presencia del 3-feniltiofurano (30) como componente mayoritario (57%), junto con una pequeña cantidad del *n*-butilfenilsulfano (24%) y difenildisulfano (19%). La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo mediante la eliminación previa del difenildisulfano por precipitación de éste en metanol, seguida de una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*.pentano/acetato de etilo, 95:5, v/v), que permite el aislamiento de un líquido incoloro cuya pureza se contrasta por  $^1\text{H}$ -RMN y que se identifica como el 3-feniltiofurano (30) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 71%. Lit. (30).<sup>64</sup>

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3140, 3050, 1940, 1860, 1770, 1580, 1490, 1480, 790, 735, 685.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 6.43 (dd, 1H,  $^3J=2.0$  Hz,  $^4J=0.8$  Hz, **H4**); 7.19 (m, 5H, **PhS**); 7.49 (dd, 1H,  $^3J=2.0$  Hz,  $^4J=1.7$  Hz, **H5**); 7.60 (dd, 1H,  $^4J=1.7$  Hz,  $^4J=0.8$  Hz, **H2**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 113.8 (ddd,  $^2J=12.1$  Hz,  $^2J=7.1$  Hz,  $^3J=2.5$  Hz, C3); 114.5 (ddd,  $^1J=178.3$  Hz,  $^2J=13.1$  Hz,  $^3J=5.1$  Hz, C4); 125.6 (dt,  $^1J=161.5$  Hz,  $^2J=7.1$  Hz, C<sub>para</sub>); 127.1 (dt,  $^1J=162.5$ ,  $^2J=6.3$  Hz, C<sub>meta</sub>); 128.8 (dd,  $^1J=161.2$  Hz,  $^2J=6.1$  Hz, C<sub>orto</sub>); 137.2 (t,  $^2J=8.1$  Hz, C<sub>ipso</sub>); 144.1 (ddd,  $^1J=204.5$  Hz,  $^2J=10.1$  Hz,  $^3J=7.0$  Hz, C5); 146.0 (dt,  $^1J=206.1$  Hz,  $^3J=6.0$  Hz, C2).

#### 5.4.1.4. SÍNTESIS DE 3-METILTIOFURANO (31).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.4.1.1 de esta Memoria, a partir de 5.4 mL (60.07 mmol) de 3-bromofurano disueltos en 100 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 52.2 mL (60.07 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.15M en *n*-hexano, y 5.3 mL (60.07 mmol) de dimetildisulfano, se obtiene una masa de reacción que se agita durante una hora a  $-78^\circ\text{C}$ , una hora a  $0^\circ\text{C}$  y dos horas a temperatura ambiente. Finalmente, se añaden 50 mL de agua destilada fría, se trasvasa la masa de reacción a un embudo de decantación y se extrae con una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}/n$ -pentano (1:1, v/v) (3x50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N (3x50 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N (3x50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL), y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente mediante una destilación cuidadosa a presión atmosférica permite el aislamiento de 8.09 g de un líquido cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN revela la presencia del 3-metiltiofurano (31) (58%) como componente mayoritario, junto con el bromuro de *n*-butilo (35%) y trazas del *n*-butilmetilsulfano y del dimetildisulfano de partida. La purificación del crudo del reacción mediante una destilación fraccionada a presión reducida permite el aislamiento de una fracción (71-73  $^\circ\text{C}/80$  torr) cuya pureza se contrasta por  $^1\text{H}$ -RMN y que se identifica como el 3-metiltiofurano (31) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 68%.

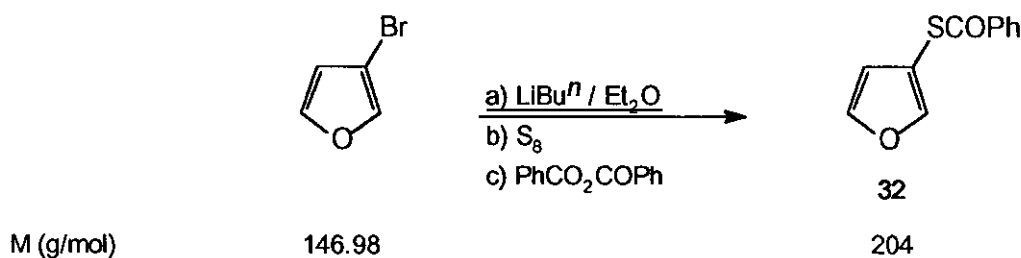
Punto de ebullición:<sup>226</sup> 75-76  $^\circ\text{C}/\text{torr}$

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3130, 2920, 1710, 1490, 1190, 1030, 870, 770.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.35 (s, 3H, MeS); 6.41 (dd, 1H,  $^3J=1.8$  Hz,  $^4J=0.9$  Hz, H4); 7.35 (dd, 1H,  $^4J=1.8$  Hz,  $^4J=0.9$  Hz, H2); 7.41 (t, 1H,  $^3J=^4J=1.8$  Hz, H5).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{MS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 18.2 (c,  $^1J=134.0$  Hz, MeS); 112.2 (ddd,  $^1J=177.3$  Hz,  $^2J=13.1$  Hz,  $^3J=5.1$  Hz, C4); 118.7 (sa, C3); 140.9 (dt,  $^1J=204.5$  Hz,  $^3J_{\text{C2,H4}}=^3J_{\text{C2,H5}}=6.0$  Hz, C2); 143.3 (ddd,  $^1J=203.4$  Hz,  $^2J=10.1$  Hz,  $^3J=7.1$  Hz, C5).

#### 5.4.1.5. SÍNTESIS DEL BENZOTIOATO DE S-(3-FURILO) (32).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.4.1.1 de esta Memoria, a partir de 2.7 mL (30 mmol) de 3-bromofurano disueltos en 20 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, 18.7 mL (30 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.6M en *n*-hexano, y 1.06 g (33 mmol) de azufre, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante noventa minutos y se deja que alcance lentamente la temperatura de -15 °C. Transcurrido este tiempo se añaden 7.46 g (33 mmol) de anhídrido benzoico disueltos en 20 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente, manteniéndose en estas condiciones durante doce horas. Finalmente, se enfría el matraz de reacción a 0 °C, se añaden cuidadosamente 20 mL de agua destilada fría, y la masa de reacción resultante se trasvasa a un embudo de decantación, procediéndose a una extracción con Et<sub>2</sub>O (3x50 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 5.61 g de un sólido cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto que está constituido mayoritariamente por el



benzotioato de *S*-(3-furilo) (32). La purificación del crudo de reacción mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo, 95:5, v/v), seguida de una recrystalización en *n*-pentano permite el aislamiento de 4.9 g de un sólido cuya pureza se contrasta por su análisis de combustión, y que se identifica como el benzotioato de *S*-(3-furilo) (32) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . Rto.: 80%.

Punto de fusión: 48-50 °C

Análisis de combustión: Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ : C, 64.7%; H, 3.9%.

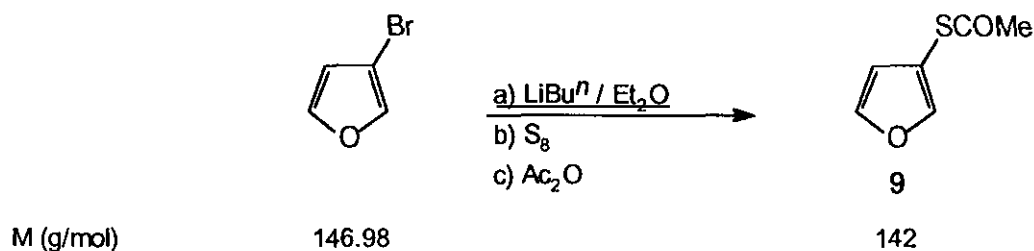
Encontrado: C, 64.3%; H, 4.0%.

IR (KBr),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3150, 1690, 1460, 1220, 915, 695.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 6.53 (dd, 1H,  $^3J=2.0$  Hz,  $^4J=0.9$  Hz, **H4**); 7.48 (m, 2H, **H<sub>meta</sub>**); 7.58 (dd, 1H,  $^3J=2.0$  Hz,  $^4J=1.5$  Hz, **H5**); 7.61 (m, 1H, **H<sub>para</sub>**); 7.65 (dd, 1H,  $^4J=1.5$  Hz,  $^4J=0.9$  Hz, **H2**); 8.02 (m, 2H, **H<sub>orto</sub>**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 108.6 (**C3**), 114.3 (**C4**); 127.3 (**C<sub>orto</sub>**), 128.6 (**C<sub>meta</sub>**), 133.6 (**C<sub>para</sub>**); 136.1 (**C<sub>ipso</sub>**); 143.7 (**C5**); 146.0 (**C2**); 189.4 (**CO**).

#### 5.4.1.6. SÍNTESIS DEL ETANOTIOATO DE *S*-(3-FURILO) (9).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.4.1.1 de esta Memoria, a partir de 1.4 mL (15 mmol) de 3-bromofurano disueltos en 10 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 9.4 mL (15 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.6M en *n*-hexano, y 0.53 g (16.5 mmol) de azufre, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante noventa minutos y se deja que alcance

lentamente la temperatura de  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Transcurrido este tiempo se añaden 1.68 g (16.5 mmol) de anhídrido acético disueltos en 10 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente y se mantiene en estas condiciones con agitación durante doce horas. Finalmente, se enfría el matraz de reacción a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añaden cuidadosamente 20 mL de agua destilada fría y la masa de reacción resultante se trasvasa a un embudo de decantación procediéndose a una extracción con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x50 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y se secan sobre sulfato sódico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 4.51 g de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN revela la presencia del etanotioato de *S*-(3-furilo) (9) como componente mayoritario. La purificación del crudo de reacción mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo, 95:5, v/v) permite el aislamiento de 1.56 g de un líquido cuya pureza se contrasta mediante una cromatografía en capa fina, y que se identifica como el etanotioato de *S*-(3-furilo) (9) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.: 73%. Lit. (9).<sup>134</sup>

Punto de ebullición:<sup>134e</sup>  $50\text{ }^{\circ}\text{C}/2.4\text{ torr}$ .

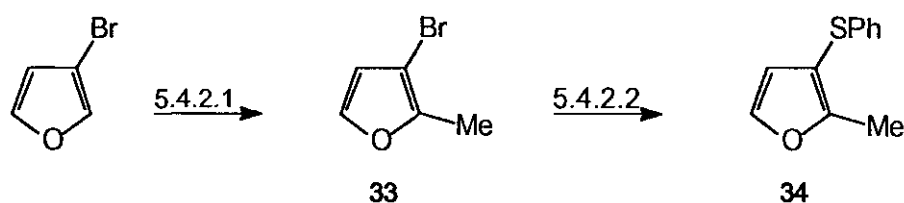
IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3140, 2920, 1695, 1485, 1350, 1135, 1105, 1015, 950, 940, 860, 780, 725.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.39 (s, 3H, **Me**); 6.43 (dd, 1H,  $^3J=1.7\text{ Hz}$ ,  $^4J=0.8\text{ Hz}$ , **H4**); 7.51 (t, 1H,  $^3J_{\text{H5,H4}}=^4J_{\text{H5,H2}}=1.7\text{ Hz}$ , **H5**); 7.55 (dd, 1H,  $^4J=1.7\text{ Hz}$ ,  $^4J=0.8\text{ Hz}$ , **H2**).

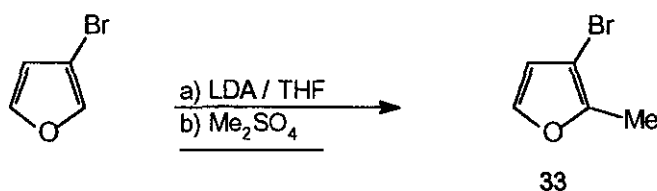
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 29.8 (c,  $^1J=129.7\text{ Hz}$ , **Me**); 109.5 (ddd,  $^2J=12.6\text{ Hz}$ ,  $^2J=7.1\text{ Hz}$ ,  $^3J=3.0\text{ Hz}$ , **C3**); 114.1 (ddd,  $^1J=180.3\text{ Hz}$ ,  $^2J=13.1\text{ Hz}$ ,  $^3J=5.0\text{ Hz}$ , **C4**); 143.8 (ddd,  $^1J=204.5\text{ Hz}$ ,  $^2J=11.1\text{ Hz}$ ,  $^3J=7.0\text{ Hz}$ , **C5**); 145.7 (dt,  $^1J=207.5\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{C2,H4}}=^3J_{\text{C2,H5}}=6.0\text{ Hz}$ , **C2**); 163.7 (c,  $^2J=6.5\text{ Hz}$ , **CO**).

### 5.4.2. A partir del 3-bromo-2-metilfurano (33).

Se ha sintetizado el 3-feniltio-2-metilfurano (34) aplicando la siguiente secuencia de reacción:



#### 5.4.2.1. PREPARACIÓN DEL 3-BROMO-2-METILFURANO (33).



M (g/mol)

146.98

161

De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.2.2.A de esta Memoria, a partir de 8.4 mL (59.87 mmol) de diisopropilamina disueltos en 65 mL de THF anhidro, 49.9 mL (59.87 mmol) de una disolución de *n*-butilitio 1.2M en *n*-hexano, 4.9 mL (54.43 mmol) de 3-bromofurano y 11.3 mL (119.73 mmol) de sulfato de dimetilo, se obtiene una masa de reacción que se deja que alcance la temperatura ambiente. A continuación, se enfría exteriormente el matraz de reacción a 0 °C y se añaden 100 mL de una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x100 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x100 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) (3x100 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL), y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 9.39 g de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto que está constituido por el 3-bromo-2-metilfurano (29) como componente mayoritario (66%). La purificación del crudo de reacción mediante una destilación a presión

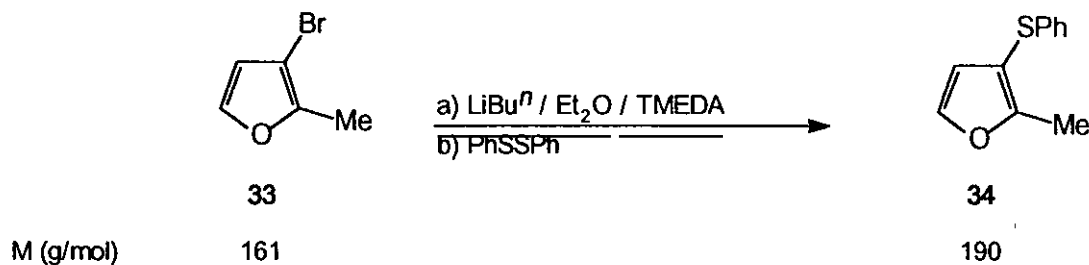
atmosférica permite el aislamiento de una fracción (P.e.:103 °C) cuya pureza se contrasta por  $^1\text{H}$ -RMN y que se identifica como el 3-bromo-2-metilfurano (**33**) a partir de sus espectros de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>:70%. Lit. (**33**).<sup>131,230</sup>

IR (film):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3150, 3120, 2960, 2920, 2850, 1510, 1225, 1140, 1090, 940, 730.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.27 (t, 3H,  $^5J_{\text{Me,H4}}=^5J_{\text{Me,H5}}=0.5$  Hz, **Me**); 6.33 (dc, 1H,  $^3J=2.1$  Hz,  $^5J=0.5$  Hz, **H4**); 7.24 (dc, 1H,  $^3J=2.1$  Hz,  $^5J=0.5$  Hz, **H5**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 11.6 (c,  $^1J=128.9$  Hz, **Me**); 96.0 (dd,  $^2J=7.6$  Hz,  $^3J=3.5$  Hz, **C3**); 113.5 (dd,  $^1J=179.3$  Hz,  $^2J=13.1$  Hz, **C4**); 140.8 (dd,  $^1J=205.0$  Hz,  $^2J=9.6$  Hz, **C5**); 149.3 (m, **C2**).

#### 5.4.2.2. SÍNTESIS DEL 3-FENILTIO-2-METILFURANO (**34**).



En un matraz de 10 mL de capacidad, provisto con un septum, baño frigorífico, agitación magnética y atmósfera de argón, se colocan 84  $\mu\text{L}$  (0.56 mmol) de TMEDA disueltos en 1 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro y 0.56 mL (0.56 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.0M en *n*-hexano. A continuación, se agita la masa de reacción durante una hora a temperatura ambiente, se enfría a -78 °C y se añaden 118 mg (0.62 mmol) de 3-bromo-2-metilfurano (**33**) disueltos en 1 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro. Finalizada la adición, se continúa la agitación a -78 °C durante una hora y se añaden 122 mg (0.56 mmol) de difenildisulfano disueltos en 2 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro. Seguidamente, se mantiene la agitación de la masa de reacción durante una hora a -78 °C, una hora a 0 °C y dos horas más a temperatura ambiente. A continuación, se enfría la masa de reacción a 0 °C y se añaden cuidadosamente 3 mL de agua destilada fría, se trasvasa la mezcla resultante a un

embudo de decantación y se extrae con una mezcla de Et<sub>2</sub>O/*n*-pentano (1:1, v/v) (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico 2N (3x50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL), y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 122 mg de un crudo de reacción sólido cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN revela que está compuesto por una mezcla de 3-feniltio-2-metilfurano (**34**) (39%), *n*-butilfenilsulfano (15%) y difenildisulfano (46%) sin reaccionar. La purificación del 3-feniltio-2-metilfurano (**34**) fue totalmente infructuosa debido a la analogía de su R<sub>f</sub> con el del difenildisulfano en todas las condiciones de separación ensayadas a pesar de los numerosos ensayos cromatográficos (ccf) realizados con mezclas de disolventes usuales. R<sub>to. espectr.</sub>: 44%. Lit. (**34**).<sup>231</sup>

Punto de ebullición:<sup>231</sup> 100-110 °C/0.9 torr.

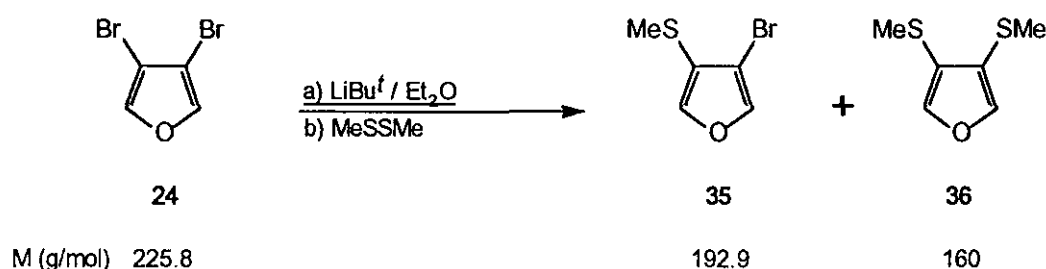
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 2.34 (t, 3H, <sup>5</sup>J<sub>Me,H4</sub>=<sup>5</sup>J<sub>Me,H5</sub>=0.4 Hz, **Me**); 6.37 (dc, 1H, <sup>3</sup>J=2.0 Hz, <sup>5</sup>J=0.4 Hz, **H4**); 7.17 (m, 5H, **PhS**); 7.37 (dc, 1H, <sup>3</sup>J=2.0 Hz, <sup>5</sup>J=0.4 Hz, **H5**).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 11.7 (c, <sup>1</sup>J=128.9 Hz, **Me**); 107.6 (sext., <sup>2</sup>J<sub>C3,H4</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C3,H5</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C3,Me</sub>=3.4 Hz, **C3**); 115.3 (dd, <sup>1</sup>J=177.3 Hz, <sup>2</sup>J=13.1 Hz, **C4**); 125.0 (dt, <sup>1</sup>J=162.1 Hz, <sup>2</sup>J=7.1 Hz, **C<sub>para</sub>**); 126.0 (dt, <sup>1</sup>J=161.8 Hz, <sup>2</sup>J=6.5 Hz, **C<sub>meta</sub>**); 128.7 (dd, <sup>1</sup>J=161.1 Hz, <sup>2</sup>J=8.1 Hz, **C<sub>orto</sub>**); 137.9 (t, <sup>2</sup>J=8.6 Hz, **C<sub>ipso</sub>**); 141.1 (dd, <sup>1</sup>J=203.5 Hz, <sup>2</sup>J=10.1 Hz, **C5**); 156.7 (sext., <sup>2</sup>J<sub>C2,Me</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C2,H4</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C2,H5</sub>=6.0 Hz, **C2**).

### 5.4.3. A partir del 3,4-dibromofurano (24).

Se ha sintetizado el 3-bromo-4-metiltiofurano (35) por mono-*ipso*-metalación del 3,4-dibromofurano (24).

### SÍNTESIS DEL 3-BROMO-4-METILTIOFURANO (35).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 24.0 g (106.3 mmol) del 3,4-dibromofurano (24) disueltos en 240 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 96.6 mL (106.3 mmol) de una disolución de *terc*-butillitio 1.1M en *n*-pentano, y 9.5 mL (106.3 mmol) de dimetildisulfano, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación sucesivamente durante una hora a  $-78^\circ\text{C}$ , una hora a  $0^\circ\text{C}$  y dos horas a temperatura ambiente. Finalmente, se adicionan 200 mL de agua destilada fría y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}/n$ -pentano (1:1, v/v) (3x100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido sódico (2N) (3x100 mL), y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL) y, por último, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 16.41 g de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN muestra que está compuesto por una mezcla del 3-bromo-4-metiltiofurano (35) (87%) y trazas del 3-metiltiofurano (31), 3,4-dimetiltiofurano (36), 3,4-dibromofurano (24), y dimetildisulfano de partida. Este crudo de reacción se utiliza directamente en los ulteriores pasos de síntesis sin una purificación previa (veanse los apartados 5.5.1.2, 5.5.1.3 y 5.5.1.4 de esta Memoria) debido a que los subproductos que acompañan al 3-bromo-4-metiltiofurano (35) no interfieren en las reacciones posteriores. dada la escasa proporción con que se encuentran en el crudo. Los compuestos 35 y 36 fueron identificados a partir de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y

$^{13}\text{C}$ -RMN del crudo de reacción. Rto.<sub>espectr.</sub> en **35**: 69%.

Datos espectroscópicos de **35**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.35 (s, 3H, MeS); 7.38 (d, 1H,  $^4J=1.5$  Hz, **H5**); 7.47 (d, 1H,  $^4J=1.5$  Hz, **H2**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 18.1 (c,  $^1J=140.4$  Hz, MeS); 104.8 (dd,  $^2J=11.1$  Hz,  $^3J=8.0$  Hz, **C3**); 120.3 (dq,  $^2J=12.1$  Hz,  $^3J_{\text{C4,H2}}=^3J_{\text{C4,Me}}=5.0$  Hz, **C4**); 141.7 (dd,  $^1J=210.5$  Hz,  $^3J=6.0$  Hz, **C2**); 143.0 (dd,  $^1J=208.5$  Hz,  $^3J=6.0$  Hz, **C5**).

Datos espectroscópicos de **36**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.38 (s, 6H, 2xMeS); 7.36 (s, 2H, **H2** y **H5**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 17.9 (2xMeS); 128.7 (**C3** y **C4**); 142.6 (**C2** y **C5**).

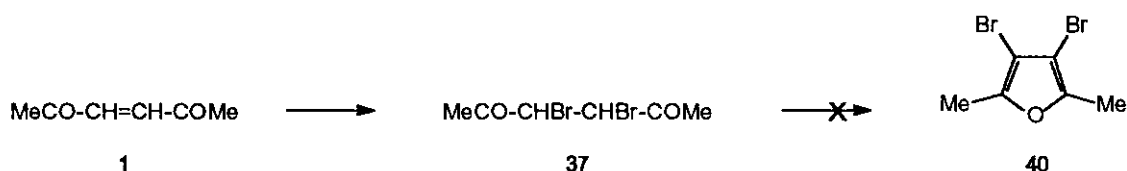
#### 5.4.4. A partir de 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano.

Análogamente, la síntesis del 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano ha permitido acceder a furanos monotiosustituídos por mono-*ipso*-metalación de este interesante intermedio.

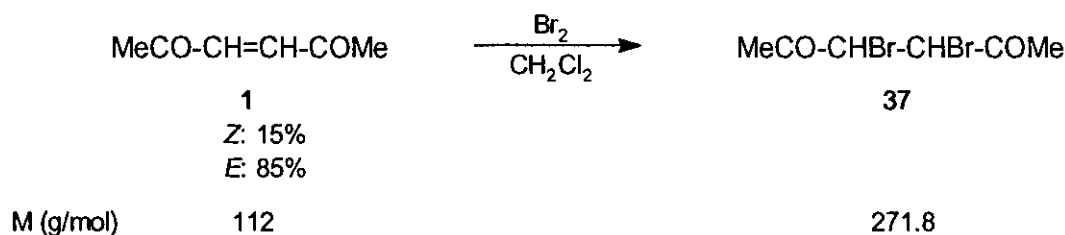
##### 5.4.4.1. SÍNTESIS DEL 3,4-DIBROMO-2,5-DIMETILFURANO (40).

##### A) A partir de la 3-hexen-2,5-diona.

La síntesis del 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano se ha pretendido a partir de precursores de cadena abierta como la 3-hexen-2,5-diona (1) según se indica a continuación:



##### # Síntesis de la 3,4-dibromo-2,5-hexanodiona (37).



En un matraz de 10 mL de capacidad, provisto de agitación magnética, se colocan 200 mg (1.79 mmol) de la 3-hexen-2,5-diona (1) (mezcla de isómeros: 15% Z, 85% E) disueltos en 8 mL de diclorometano. A continuación, se añade gota a gota y con agitación una disolución de 0.1 mL (1.79 mmol) de Br<sub>2</sub> en 1 mL de diclorometano. Finalizada la adición se mantiene la agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente y se vierte la masa de reacción sobre 20 mL de agua destilada fría. A continuación, la mezcla de reacción se trasvasa a un



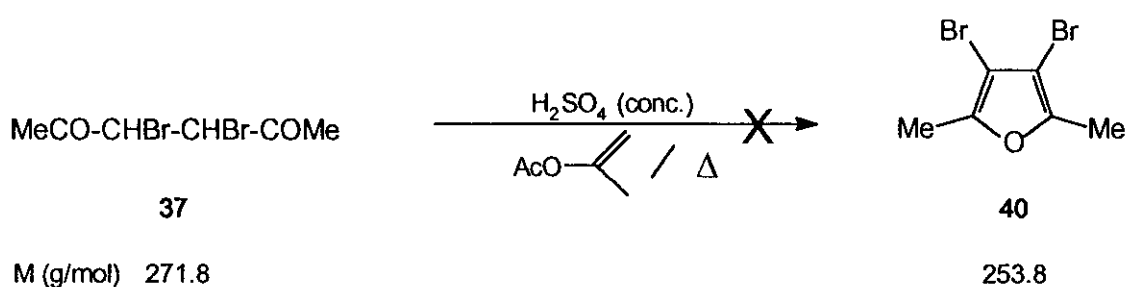
embudo de decantación donde se extrae con diclorometano (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico (3x50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL), y finalmente se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 309 mg de un sólido blanco amarillento cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN revela que está constituido por una mezcla 1:1 del racémico (RR, SS) y la forma *meso* (RS) de la 3,4-dibromo-2,5-hexanodiona (37). Este compuesto mostró una gran facilidad para descomponerse espontáneamente, lo que unido a la elevada pureza con que se encuentra en el crudo de reacción, hizo que no se realizase una purificación previa a su utilización posterior. Rto.: 63%.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.42 (s, 12H, 4xMe); 4.71 (s, 2H, 2xCHBr); 4.76 (s, 2H, 2xCHBr).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 27.3 (Me); 27.5 (Me); 46.1 (CHBr); 52.5 (CHBr); 197.3 (CO); 200.5 (CO).

#### # Ensayo de ciclación de 37.

Por adaptación del procedimiento descrito por Evers *et al.*<sup>134</sup>



En un matraz de dos bocas y 10 mL de capacidad, provisto con un baño calefactor, agitación magnética, atmósfera de argón y un refrigerante de reflujo equipado con un tubo de cloruro cálcico, se colocan 4.7 mL (42.7 mmol) de acetato de isopropenilo destilado. A continuación, se calienta a reflujo y se añaden consecutivamente 11  $\mu\text{L}$  (0.2 mmol) de ácido sulfúrico concentrado y 520 mg (1.9 mmol) de la 3,4-dibromo-2,5-hexanodiona (37) (mezcla equimolar de los isómeros (RR,SS) y *meso*) disueltos en 0.5 mL de acetato de isopropenilo



con agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, observándose la aparición de un precipitado de color blanco. Transcurrido ese periodo de tiempo, se filtra la masa de reacción y el sólido se lava con varias porciones de cloroformo. De este modo se obtienen 150 mg de un sólido de color blanco cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN muestra que está constituido por el 3,4-dibromo-3-hexen-2,5-diol (**38**) (96% isómero *E*, 4% isómero *Z*), y trazas del producto de partida sin reaccionar. La purificación del crudo obtenido mediante una recrystalización en metanol, permite el aislamiento de un sólido blanco cuya pureza se contrasta por su análisis de combustión, y que se identifica como el isómero *E* del 3,4-dibromo-3-hexen-2,5-diol (**38**) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub> en el isómero *E*: 59%

Datos del isómero *E*:

Análisis de combustión: Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$ : C, 26.3%; H, 3.7%  
Encontrado: C, 26.2%; H, 3.5%

Punto de fusión: 106-110 °C

IR (KBr),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3250, 2980, 2920, 1430, 1365, 1335, 1300, 1130, 1080, 960, 860, 700.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ /TMS),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.14 (d, 6H,  $^3J=6.3$  Hz, Me); 4.87 (dc, 2H,  $^3J=4.5$  Hz,  $^3J=6.3$  Hz, CH); 5.43 (d, 2H,  $^3J=4.5$  Hz, OH).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ /TMS),  $\delta(\text{ppm})$ : 21.0 (Me); 68.2 (CHOH); 127.1 (CBr).

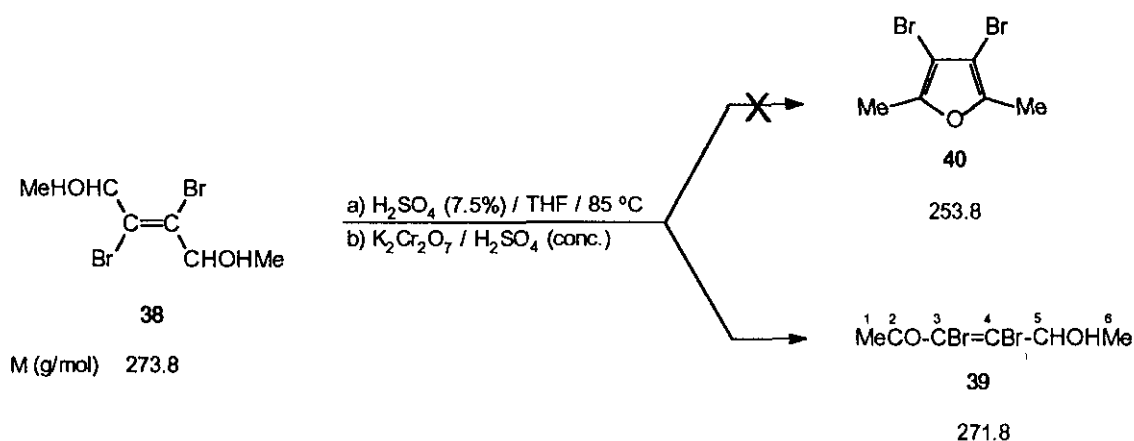
Datos espectroscópicos del isómero *Z*:

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $d_6$ /TMS),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.11 (d, 6H,  $^3J=6.3$  Hz, Me); 4.84 (dc, 2H,  $^3J=6.3$  Hz,  $^3J=4.5$  Hz, CH); 5.45 (d, 2H,  $^3J=4.5$  Hz, OH).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ /TMS),  $\delta(\text{ppm})$ : 21.5 (Me); 68.1 (CHOH); 126.9 (CBr).

# Ensayo de ciclación de **38** en presencia de Cr (VI).

Por adaptación del procedimiento descrito por Gorzynski *et al.*<sup>110</sup>



En un matraz de dos bocas y 1 L de capacidad, provisto con un sistema de arrastre de vapor de agua, un embudo de adición, baño calefactor y agitación magnética, se colocan 3.0 g (10.96 mmol) del *E*-3,4-dibromo-3-hexen-2,5-diol (**38**), 400 mL de una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 7.5 % y 100 mL de THF. A continuación, se calienta la masa de reacción a 85 °C hasta que se observa la disolución completa de **38**, en cuyo momento se inician simultáneamente el arrastre con vapor de agua y la adición gota a gota de una disolución de 3.08 g (12.71 mmol) de dicromato potásico disueltos en 2.2 mL de ácido sulfúrico concentrado y 11 mL de agua destilada. Finalizada la adición se interrumpe el arrastre y el destilado se satura con cloruro sódico, se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con *n*-hexano (3x250 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas) y la eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce al aislamiento de 110 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto que se trata de una mezcla muy compleja de productos no identificables.

Por otra parte, el contenido del matraz de reacción se satura con cloruro sódico y se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con *n*-hexano (3x250 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas) y la eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 140 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN pone de manifiesto que se trata de una mezcla compleja de productos entre los que se identifica el *E*-3,4-dibromo-5-hidroxi-3-hexen-2-ona (**39**).

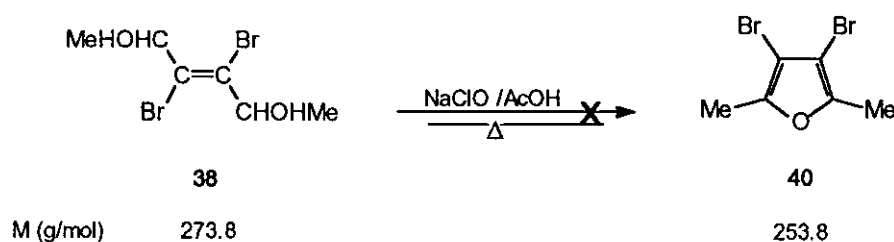
Datos espectroscópicos de **39**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.35 (d, 3H,  $^3J=5.9$  Hz, **H6**); 2.45 (s, 3H, **H1**); 3.7 (sa, 1H, **OH**); 4.94 (c, 1H,  $^3J=5.9$  Hz, **H5**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 20.9 (**C6**); 27.7 (**C1**); 68.4 (**C5**); 127.4 (**C4**); 143.2 (**C3**); 195.6 (**C2**).

# Ensayo de ciclación de **38** en presencia de hipoclorito sódico.

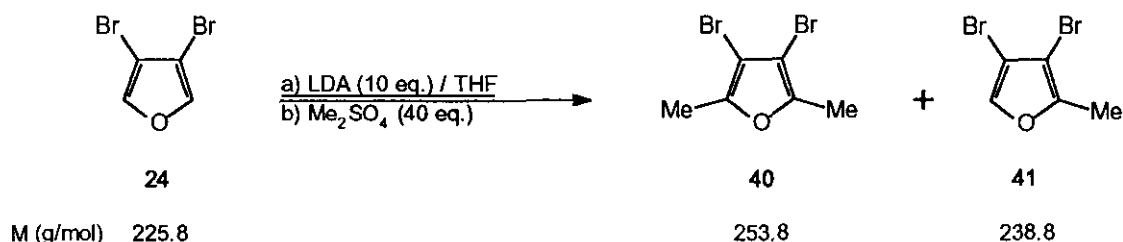
Por adaptación del procedimiento descrito por Stevens *et al.*<sup>232</sup>



En un matraz de dos bocas y 10 mL de capacidad, provisto con un baño calefactor, agitación magnética y refrigerante de reflujo, se colocan 200 mg (0.73 mmol) del *E*-3,4-dibromo-3-hexen-2,5-diol (**38**) y 1.6 mL de ácido acético glacial. A continuación se calienta a reflujo la mezcla de reacción hasta que el sólido se disuelve totalmente, en cuyo momento, se añaden lentamente y con agitación 0.73 mL (0.80 mmol) de una disolución acuosa de hipoclorito sódico 1.1M. Finalizada la adición, se mantiene a reflujo la masa de reacción durante una hora y posteriormente, se deja que alcance lentamente la temperatura ambiente, observándose la aparición de un precipitado blanco. A continuación, se añaden 5 mL de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x25 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico (3.25 mL), y una disolución acuosa de hidróxido sódico al 5% (3x25 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 60 mg de un sólido blanco cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto que está compuesto mayoritariamente por el producto de partida **38** sin reaccionar, junto con otros compuestos no identificados.

### C) A partir del 3,4-dibromofurano (24).

A la vista de los resultados negativos descritos anteriormente, se ha ensayado la estrategia que se indica en el esquema, a partir del 3,4-dibromofurano (24).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.2.2.A de esta Memoria, a partir de 1.3 mL (8.90 mmol) de diisopropilamina disueltos en 10 mL de THF anhidro, 7.4 mL (8.90 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.2M en *n*-hexano, y 200 mg (0.89 mmol) del 3,4-dibromofurano (24), se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , se añaden 1.7 mL (17.80 mmol) de sulfato de dimetilo y se permite que la masa de reacción alcance lentamente la temperatura ambiente. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo y el crudo resultante se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) y una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (50 mL). La mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x50 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 158 mg de un crudo aceitoso cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN pone de manifiesto que se trata de una mezcla del 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano (40) y del 3,4-dibromo-2-metilfurano (41) en proporciones relativas 2:1, respectivamente. La separación de los compuestos 40 y 41 no se lleva a cabo porque el 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano (40) se puede obtener con mejores rendimientos a partir del 3,4-dibromo-2-metilfurano (41), tal como se indica en el apartado 5.6.4 de esta Memoria. Rto.<sub>espectr.</sub>: 40 (47%) y 41 (24%).

Datos espectroscópicos de 40:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.27 (s, 2xMe).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 12.6 (2xMe); 99.7 (C3 y C4); 147.5 (C2 y C5).

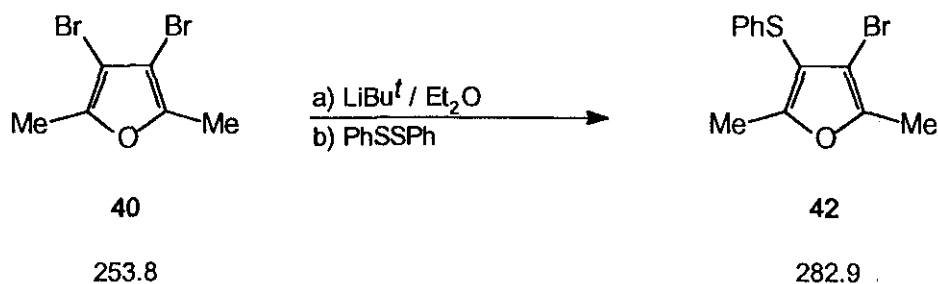
Datos espectroscópicos de 41:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.32 (d, 3H,  $^5J=0.3$  Hz, Me); 7.34 (c, 1H,  $^5J=0.3$  Hz, H5).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 12.3 (Me); 100.1 (C3); 103.6 (C4); 138.9 (C5); 150.3 (C2).

#### 5.4.4.2. SÍNTESIS DEL 3-BROMO-4-FENILTIO-2,5-DIMETILFURANO (42).

La síntesis del 3-bromo-4-feniltio-2,5-dimetilfurano (42) se ha resuelto por mono-*ipso*-sustitución del 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 100 mg (0.40 mmol) del 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano (40) (esta muestra contiene un 17% del 3,4-dibromo-2-metilfurano (41)), disueltos en 1 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 0.25 mL (0.40 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.7M en *n*-pentano, y 89 mg (0.41 mmol) de difenildisulfano disueltos en 2 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, se obtiene una masa de reacción que se mantiene durante 2 horas a  $-78^\circ\text{C}$  y se deja que alcance la temperatura ambiente. A continuación, se enfría de nuevo la masa de reacción a  $0^\circ\text{C}$  y se añaden 3 mL de agua destilada fría. El contenido del matraz se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con una mezcla de  $\text{Et}_2\text{O}$ :*n*-pentano (1:1, v/v) (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de

hidróxido sódico (2N) (3x50 mL), y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 72 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN muestra que está compuesto mayoritariamente por el 3-bromo-4-feniltio-2,5-dimetilfurano (42) (74%), junto con pequeñas cantidades de difenildisulfano (17%) y los furanos de partida. La purificación del crudo se intenta mediante una cromatografía en placa preparativa (*n*-pentano/acetato de etilo, 95:5, v/v) con resultados poco satisfactorios debido a la similitud de los  $R_f$  de los componentes del crudo. El componente mayoritario de la mezcla se identifica inequívocamente como el 3-bromo-4-feniltio-2,5-dimetilfurano (42) a partir de sus datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 58%.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.30 (s, 3H, Me); 2.37 (s, 3H, Me); 7.24 (m, 5H, PhS).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 12.3 (c,  $^1J=129.3$  Hz, Me); 12.5 (c,  $^1J=129.6$  Hz, Me); 103.0 (s, C3); 110.8 (s, C4); 125.3 (dt,  $^1J=162.2$  Hz,  $^2J=7.1$  Hz, C<sub>para</sub>); 126.2 (dt,  $^1J=161.9$  Hz,  $^2J=6.6$  Hz, C<sub>meta</sub>); 128.7 (dd,  $^1J=160.6$  Hz,  $^2J=7.6$  Hz, C<sub>orto</sub>); 136.8 (s, C<sub>ipso</sub>); 147.9 (s, C2); 155.7 (s, C5).

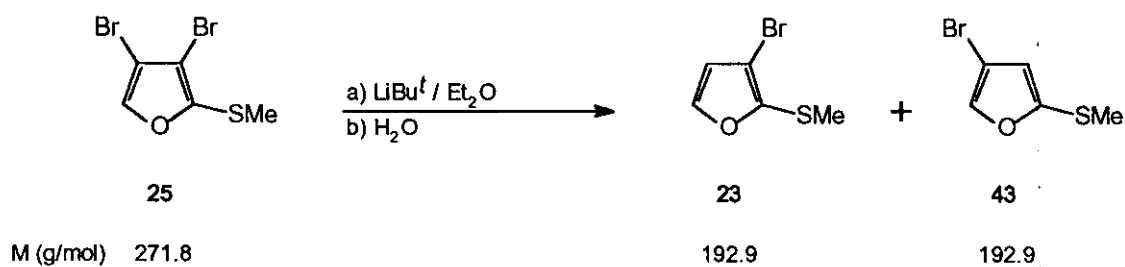


## 5.5. SÍNTESIS DE FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS A PARTIR DE OTROS FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS.

### 5.5.1. A partir de bromofuranos por Intercambio bromo - metal seguido de alquilación (protonación).

En este apartado se incluyen las síntesis de los compuestos relacionados a continuación.

#### 5.5.1.1. SINTESIS DEL 3-BROMO-2-METILTIOFURANO (23).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 500 mg (1.84 mmol) de 3,4-dibromo-2-metiltiofurano (25) disueltos en 5 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 1.6 mL (2.02 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.3M en *n*-pentano y 5 mL de agua destilada, se obtiene una masa de reacción que se deja que alcance la temperatura ambiente. A continuación, se trasvasa el contenido del matraz de reacción a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x25 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N), luego con disolución acuosa saturada de cloruro sódico y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 103 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN revela que está constituido por una mezcla del 3-bromo-2-metiltiofurano (23), 4-bromo-2-metiltiofurano (43) y 3,4-dibromo-2-metiltiofurano (25) de partida, en proporciones relativas de 10.3:1:5.9. La separación de los componentes del crudo de reacción -particularmente, la del furano 43- no se lleva a cabo debido a la analogía de sus  $R_f$  en todas las condiciones de separación cromatográfica ensayadas. Los datos espectroscópicos de 23 están recogidos en el apartado 5.3.2.3 de esta Memoria, y el 4-bromo-2-

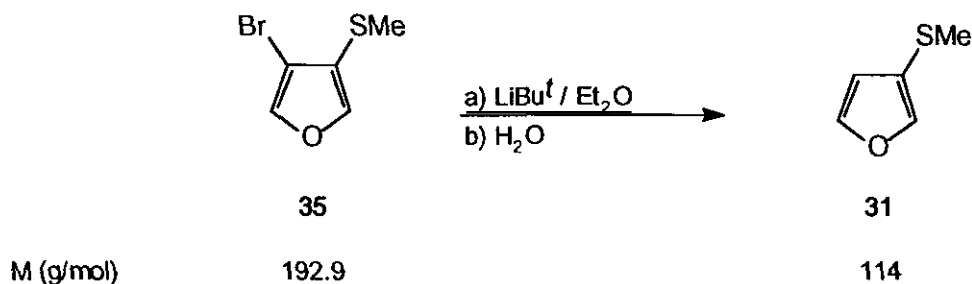
metiltiofurano (**43**) se identifica en el crudo de reacción a partir de sus datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$ -RMN y EM. Rto.<sub>espectr.</sub>: **23** (15%) y **43** (1%). Lit. (**23**).<sup>142</sup>

Datos espectroscópicos de **43**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).  $\delta(\text{ppm})$ : 2.41 (s, 3H, MeS); 6.45 (d, 1H,  $^4J=0.9$  Hz, H3); 7.47 (d, 1H,  $^4J=0.9$  Hz, H5).

EM, m/z: 194 (62); 192 (M, 58); 179 (26); 177 (25); 151 (28); 149 (31); 85 (57); 69 (57); 45 (100).

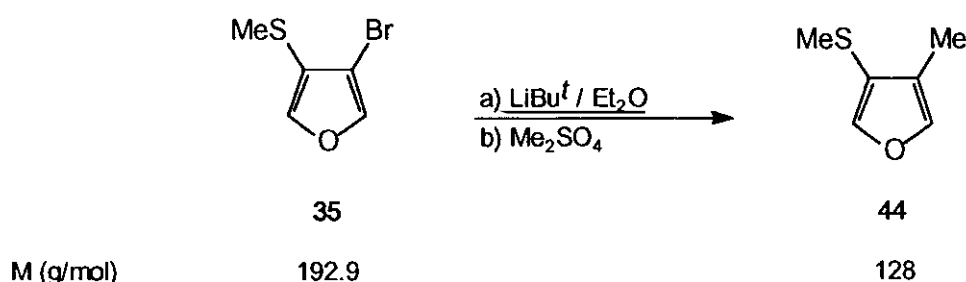
#### 5.5.1.2. SÍNTESIS DEL 3-METILTIOFURANO (**31**).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 500 mg (2.23 mmol) de 3-bromo-4-metiltiofurano (**35**) (pureza: 87%, véase el apartado 5.4.3 de esta Memoria) disueltos en 5 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 2.0 mL (2.45 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.2M en *n*-pentano y 6 mL de agua destilada fría, se obtiene una masa de reacción que se deja alcanzar la temperatura ambiente. A continuación, se trasvasa el contenido del matraz de reacción a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x25 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) (3x25 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x25 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 234 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN muestra que contiene una mezcla del 3-metiltiofurano (**31**) (81%) y el 3-bromo-4-metiltiofurano (**35**) de partida (13%), junto con trazas del 3,4-dimetiltiofurano (**36**), dimetildisulfano y bromuro de *tert*-butilo. Los datos

espectroscópicos del 3-metiltiofurano (**31**) están recogidos en el apartado 5.4.1.4 de esta Memoria. Rto.<sub>espectr.</sub>: 75%. Lit. (**31**).<sup>226</sup>

### 5.5.1.3. SÍNTESIS DE 3-METIL-4-METILTIOFURANO (**44**).



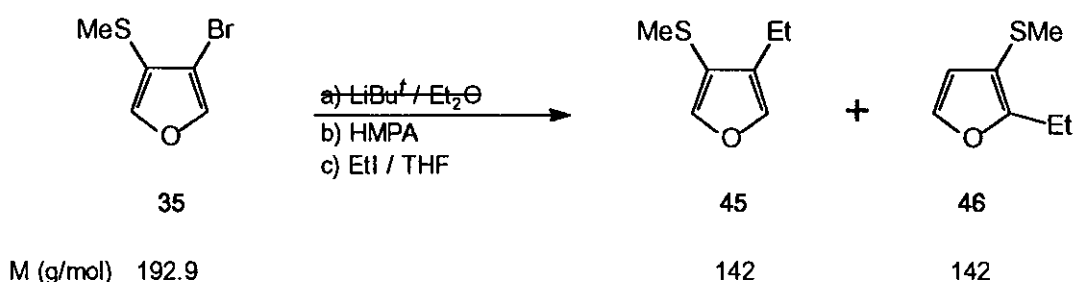
De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 8.0 g (35.67 mmol) del 3-bromo-4-metiltiofurano (**35**) (pureza: 87%, véase el apartado 3.4.3 de esta Memoria) disueltos en 80 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, 34.4 mL (39.6 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.15M en *n*-pentano y 7.5 mL (79.2 mmol) de sulfato de dimetilo, se obtiene una masa de reacción que se deja alcanzar lentamente la temperatura ambiente. Finalmente, se añaden cuidadosamente 160 mL de una disolución acuosa fría de hidróxido amónico concentrado y la masa de reacción resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x100 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x100 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL) y se dejan secar sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce al aislamiento de 4.95 g de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto que está constituido por el 3-metil-4-metiltiofurano (**44**) (76%), junto con el 3-metiltiofurano (**31**) (17%) y trazas del 3,4-dimetiltiofurano (**36**) y del bromuro de *tert*-butilo. La purificación del crudo de reacción se lleva a cabo mediante una destilación a presión reducida (75 °C/20 torr) en un horno de bolas, recogiendo una fracción con un 90% de pureza que se contrasta por <sup>1</sup>H-RMN y que se identifica como el 3-metil-4-metiltiofurano (**44**) a partir de sus datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 82%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 2.03 (dd, 3H, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, <sup>5</sup>J=0.4 Hz, **Me**); 2.29 (s, 3H, **MeS**); 7.22 (dc, 1H, <sup>4</sup>J=1.6 Hz, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, **H2**); 7.32 (dc, 1H, <sup>4</sup>J=1.6 Hz,

$^5J=0.4$  Hz, **H5**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 7.9 (c,  $^1J=127.6$  Hz, **Me**); 18.4 (c,  $^1J=139.7$  Hz, **MeS**); 119.7 (tc,  $^2J=^3J=11.6$  Hz,  $^2J=4.2$  Hz, **C3**); 121.8 (nonaplete,  $^2J_{\text{C4,H5}}=^3J_{\text{C4,H2}}=^3J_{\text{C4,Me}}=^3J_{\text{C4,SMe}}=6.3$  Hz, **C4**); 140.0 (dq,  $^1J=199.6$  Hz,  $^3J_{\text{C2,H5}}=^3J_{\text{C2,Me}}=6.0$  Hz, **C2**); 142.4 (dd,  $^1J=204.4$  Hz,  $^3J=6.0$  Hz, **C5**).

#### 5.5.1.4. SÍNTESIS DEL 3-ETIL-4-METILTIOFURANO (45).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 400 mg (1.84 mmol) de 3-bromo-4-metiltiofurano (**35**) (pureza: 87%, véase el apartado 5.4.3 de esta Memoria) disueltos en 4 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro y 1.9 mL (2.02 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.05M en *n*-pentano, se obtiene una masa de reacción que se agita durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , y a la que se añaden sucesivamente 0.36 mL (2.02 mmol) de HMPA anhidra y 1.5 mL (18.4 mmol) de yoduro de etilo anhidro disueltos en 10 mL de THF anhidro. Finalizada la adición, se mantiene la masa de reacción durante 21 horas a  $-78^\circ\text{C}$ , se deja que alcance la temperatura ambiente y se añaden 20 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  y 10 mL de disolución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x100 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (6x100 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 166 mg de un crudo de reacción cuyo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN muestra que está constituido por una mezcla del 3-metiltiofurano (**31**) (49%), el 3-etil-4-metiltiofurano (**45**) (28%) y 2-etil-3-metiltiofurano (**46**) (23%). La separación de los componentes del crudo de reacción no se lleva a cabo debido a la analogía de sus  $R_f$  en todas las condiciones de separación cromatográfica ensayadas. El 3-etil-4-metiltiofurano (**45**) y el 2-etil-3-

metiltiofurano (**46**) se identifican en el crudo de reacción a partir de sus datos espectroscópicos de EM y  $^1\text{H}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: **45** (18%) y **46** (15%).

Datos espectroscópicos de **45**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.22 (t, 3H,  $^3J=7.5$  Hz, Me); 2.31 (s, 3H, MeS); 2.45 (cd, 2H,  $^3J=7.5$  Hz,  $^4J=1.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 7.21 (dt, 1H,  $^4J=1.8$  Hz,  $^4J=1.2$  Hz, H2); 7.31 (d, 1H,  $^4J=1.8$  Hz, H5).

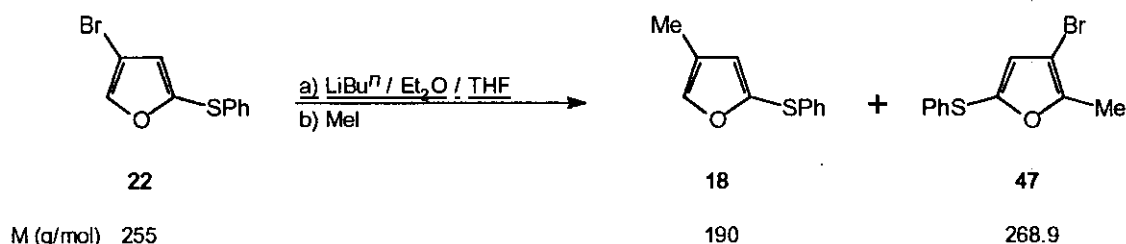
EM, m/z: 142 (M, 100); 127 (39.5); 113(11.5); 99 (35.9); 65 (72.2); 45 (43.0).

Datos espectroscópicos de **46**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.21 (t, 3H,  $^3J=7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2.27 (s, 3H, MeS); 2.73 (cd, 2H,  $^3J=7.5$  Hz,  $^5J=0.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 6.36 (dt, 1H,  $^3J=1.8$  Hz,  $^5J=0.3$  Hz, H4); 7.28 (d, 1H,  $^3J=1.8$  Hz, H5).

EM, m/z: 144 (4); 142 (M, 80); 127 (100); 83 (36); 65 (53); 59 (26); 45 (60).

#### 5.5.1.5. SÍNTESIS DEL 2-FENILTIO-4-METILFURANO (**18**).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 100 mg (0.39 mmol) del 4-bromo-2-feniltiofurano (**22**) disueltos en 0.2 mL de THF anhidro y 0.4 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, 0.25 mL (0.39 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.6M en *n*-hexano y 25  $\mu\text{L}$  (0.39 mmol) de yoduro de metilo, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a  $-78$  °C durante una hora, tras lo cual, se deja que alcance la temperatura ambiente. Finalmente, se elimina el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo, se diluye con 2 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  y 2 mL de agua destilada fría, y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación en el que se

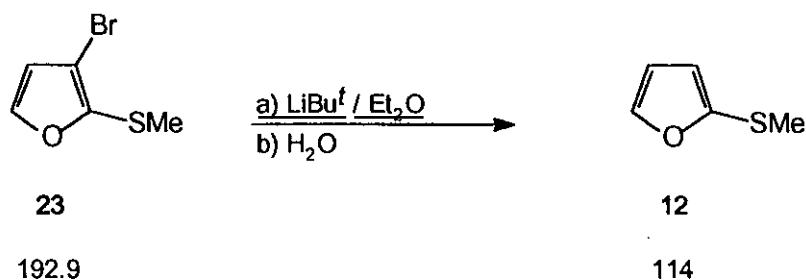
separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x25 mL) y se dejan secar sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo permite el aislamiento de 74 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto que está constituido por una mezcla del 4-metil-2-feniltiofurano (18) (34%), el 3-bromo-5-feniltio-2-metilfurano (47) (28%), el 2-feniltiofurano (10) (31%) y el 2-feniltio-5-metilfurano (13) (7%). Debido a la analogía de los valores de R<sub>f</sub> de todos los componentes del crudo en todas las condiciones cromatográficas ensayadas no se procedió a la purificación del crudo de reacción. Todos los compuestos se identificaron a partir de los datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. Rto.<sub>espectr.</sub> de 18: 34%.

Datos espectroscópicos de 47:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 2.30 (d, <sup>5</sup>J=0.6 Hz, Me); 6.70 (c, <sup>5</sup>J=0.6 Hz, H4); 7.2 (m, 5H, PhS).

Los datos espectroscópicos de 18 se han recogido en el apartado 5.3.2.1 de esta Memoria.

#### 5.5.1.6. SÍNTESIS DEL 2-METILTIOFURANO (12).

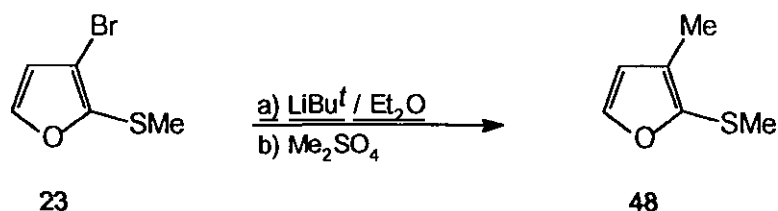


De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria. a partir de 250 mg (1.30 mmol) de 3-bromo-2-metiltiofurano (23) de Et<sub>2</sub>O anhidro y 1.3 mL (1.43 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.15M en *n*-pentano, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante treinta minutos, se adicionan 3 mL de agua destilada fría y se retira el baño frigorífico para que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente.

Finalmente, se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) (3x25 mL) y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x25 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica permite el aislamiento de 33 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN pone de manifiesto que está constituido exclusivamente por el 2-metiltiofurano (12). Rto.: 22%. Lit. (12).<sup>89,225,226</sup>

En el apartado 5.3.1.2 de esta Memoria se recoge otra vía de síntesis del 2-metiltiofurano (12) junto con sus datos espectroscópicos de caracterización.

#### 5.5.1.7. SÍNTESIS DEL 3-METIL-2-METILTIOFURANO (48).



M (g/mol)

192.9

128

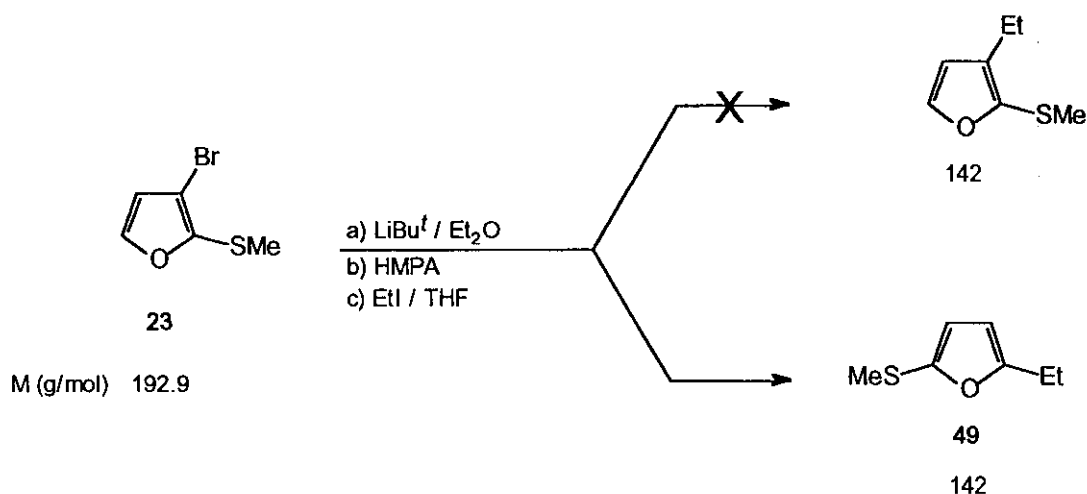
De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 1.175 g (6.1 mmol) de 3-bromo-2-metiltiofurano (23) disueltos en 12 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, 5.2 mL (6.71 mmol) de una disolución de *tert*-butyllitio 1.3M en *n*-pentano y 1.3 mL (13.42 mmol) de sulfato de dimetilo, se obtiene una masa de reacción que se deja alcanzar la temperatura ambiente retirando el baño frigorífico. Finalmente, se añaden 20 mL de una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado y fría, se trasvasa la mezcla resultante a un embudo de decantación y se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x25 mL), y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x25 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica permite el aislamiento de 130 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra que está constituido por una mezcla del 3-metil-2-metiltiofurano (48) (43%) y el 2-metiltiofurano (12) (57%). La purificación del crudo de reacción se intenta mediante una destilación a presión reducida

(125 °C/20 torr) en un horno de bolas, aunque no se consiguen buenos resultados. No obstante, el 3-metil-2-metiltiofurano (48) es identificado a partir de sus datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$ -RMN y EM. Rto.<sub>espectr.</sub>: 7%.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.09 (t, 3H,  $^4J_{\text{Me},\text{H4}}=^5J_{\text{Me},\text{H5}}=0.5$  Hz, **Me**); 2.31 (s, 3H, **MeS**); 6.28 (dc, 1H,  $^3J=1.9$  Hz,  $^4J=0.5$  Hz, **H4**); 7.40 (dc, 1H,  $^3J=1.9$  Hz,  $^5J=0.5$  Hz, **H5**).

EM,  $m/z$ : 128 (M, 97); 113 (41); 99 (10); 85 (72); 69 (42); 51 (24); 45 (100).

#### 5.5.1.8. ENSAYO DE SÍNTESIS DEL 3-ETIL-2-METILTIOFURANO: SÍNTESIS DEL 2-ETIL-5-METILTIOFURANO (49).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 250 mg (1.30 mmol) de 3-bromo-2-metiltiofurano (23) disueltos en 2.5 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro, y 1.3 mL (1.43 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.15M en *n*-pentano, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación durante treinta minutos, y a la que se adicionan sucesivamente 0.25 mL (1.43 mmol) de HMPA y 1.0 mL (13.0 mmol) de yoduro de etilo disueltos en 6 mL de THF anhidro. A continuación, se mantiene la masa de reacción a -78 °C durante 21 horas, tras lo cual se retira el baño frigorífico y se deja que alcance la temperatura ambiente. Finalmente, se añaden 6 mL de una disolución acuosa fría saturada de cloruro amónico y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de

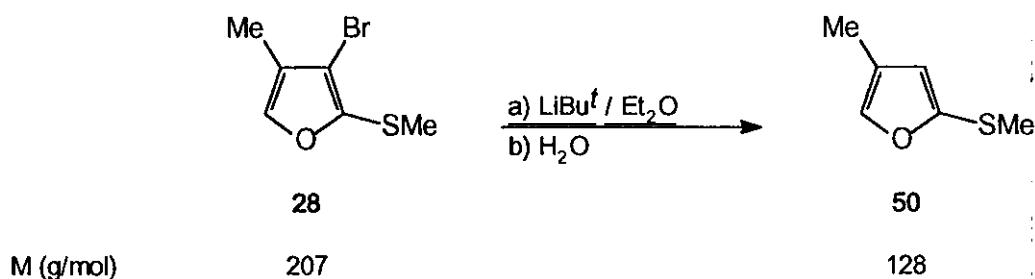


cloruro sódico (6x25 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica permite el aislamiento de 68 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN pone de manifiesto está constituido por una mezcla del 2-etil-5-metiltiofurano (49), el 2-metiltiofurano (12) y restos de HMPA (42%) sin eliminar. La purificación del crudo de reacción se lleva a cabo mediante una destilación a presión reducida (125 °C/20 torr) en un horno de bolas, recogiendo una fracción de 30 mg impurificada por HMPA pero que permite la caracterización inequívoca del 5-etil-2-metiltiofurano (49) a partir de sus datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 16%. Lit. (49).<sup>233</sup>

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.23 (t, 3H,  $^3J=7.4$  Hz, Me); 2.40 (s, 3H, MeS); 2.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5.96 (dt, 1H,  $^3J=3.0$  Hz,  $^4J=1.1$  Hz, H3); 6.36 (dt, 1H,  $^3J=3.0$  Hz;  $^5J=0.3$  Hz, H4).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 11.8 (ct,  $^1J=127.1$  Hz,  $^2J=5.0$  Hz, Me); 19.4 (c,  $^1J=140.7$  Hz, MeS); 21.6 (tc,  $^1J=127.8$  Hz,  $^2J=4.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 105.7 (dc,  $^1J=173.2$  Hz,  $^2J_{\text{C3,H4}}=^3J_{\text{C3,CH}_2}=3.4$  Hz, C3); 115.9 (dd,  $^1J=176.2$  Hz,  $^2J=4.0$  Hz, C4); 144.6 (m, C5); 160.6 (m, C2).

#### 5.5.1.9. SÍNTESIS DEL 4-METIL-2-METILTIOFURANO (50).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 695 mg (3.36 mmol) del 3-bromo-4-metil-2-metiltiofurano (28) disueltos en 7 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro y 2.8 mL (3.69 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.3M en *n*-pentano, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante treinta minutos y a la que se añaden 8 mL de agua destilada fría y se retira el baño frigorífico para que alcance la temperatura ambiente. Finalmente, se trasvasa la masa de reacción a un embudo

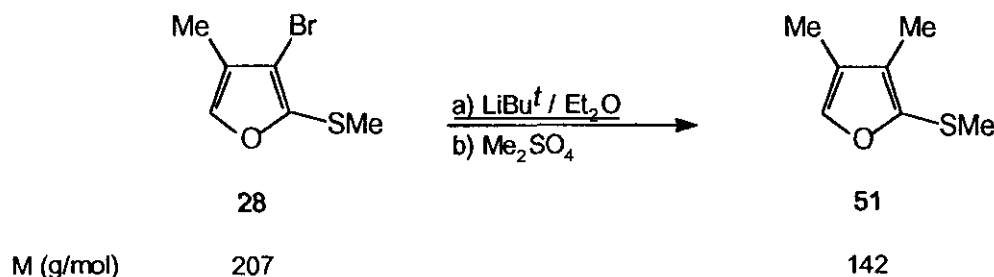
de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) (3x25 mL) y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x25 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica permite el aislamiento de 303 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra la presencia del 4-metil-2-metiltiofurano (50) como componente mayoritario, junto con otros compuestos sin identificar en una proporción muy pequeña. La purificación del crudo de reacción mediante una destilación a presión reducida (70-85 °C/20 torr) en un horno de bolas permite el aislamiento de una fracción cuya pureza se contrasta por <sup>1</sup>H-RMN y que se identifica como el 2-metiltio-4-metiltiofurano (50) a partir de sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 64%. Lit. (50).<sup>234</sup>

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2940, 2920, 2840, 1780, 1760, 1430, 1055, 965, 935.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.99 (dd, 3H, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, <sup>4</sup>J=0.3 Hz, Me); 2.38 (s, 3H, MeS); 6.29 (dc, 1H, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, <sup>4</sup>J= 0.3 Hz, H3); 7.24 (q, 1H, <sup>4</sup>J<sub>H5,H3</sub>=<sup>4</sup>J<sub>H5,Me</sub>=1.2 Hz, H5).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS),  $\delta(\text{ppm})$ : 9.6 (c, <sup>1</sup>J=127.6 Hz, Me); 18.7 (c, <sup>1</sup>J=141.0 Hz, MeS); 116.7 (dq, <sup>1</sup>J=174.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C3,H5</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C3,Me</sub>=4.5 Hz, C3); 121.6 (m, C4); 141.4 (dq, <sup>1</sup>J=200.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>C5,H3</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C5,Me</sub>=6.2 Hz, C5); 146.9 (m, C2).

#### 5.5.1.10. SÍNTESIS DEL 3,4-DIMETIL-2-METILTIOFURANO (51).



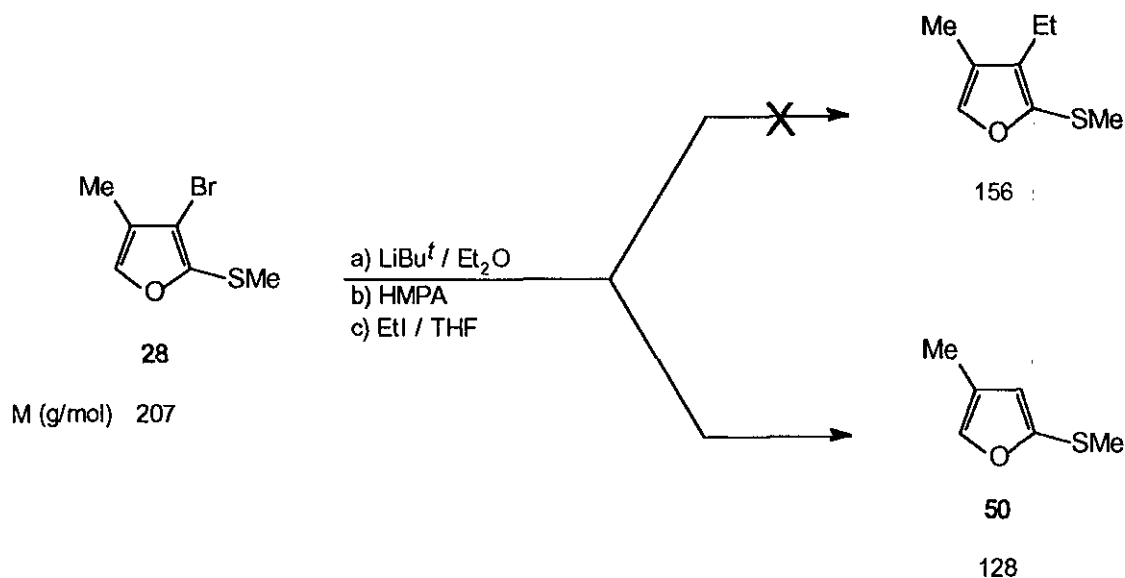
De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 900 mg (4.35 mmol) del 3-bromo-4-metil-2-metiltiofurano

(28) disueltos en 9 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, 3.8 mL (4.79 mmol) de una disolución de *terc*-butillitio 1.25 M en *n*-pentano y 0.9 mL (9.58 mmol) de sulfato de dimetilo, se obtiene una masa de reacción que se deja que alcance lentamente la temperatura ambiente. Finalmente, se añaden 15 mL de una disolución acuosa fría de hidróxido amónico concentrado y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x25 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x25 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica permite el aislamiento de 344 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra que está compuesto por el 3,4-dimetil-2-metiltiofurano (51) (88%) y el 4-metil-2-metiltiofurano (50) (12%). La purificación del crudo de reacción mediante una destilación a presión reducida (140-170 °C/20 torr) en un horno de bolas permite el aislamiento de una fracción cuya pureza se contrasta por <sup>1</sup>H-RMN (86%) y que se identifica como el 3,4-dimetil-2-metiltiofurano (50) a partir de sus datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto<sub>espectr.</sub>: 49%.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 1.93 (d, 3H, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, Me-C4); 2.00 (d, 3H, <sup>5</sup>J=0.6 Hz, Me-C3); 2.29 (s, 3H, MeS); 7.22 (cc, 1H, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, <sup>5</sup>J=0.6 Hz, H5).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 8.4 (c, <sup>1</sup>J=126.9 Hz, Me); 8.5 (c, <sup>1</sup>J=127.6 Hz, Me); 18.8 (c, <sup>1</sup>J=140.7 Hz, MeS); 121.7 (m, C4); 125.8 (m, C3); 140.6 (dc, <sup>1</sup>J=199.4 Hz, <sup>3</sup>J=6.1 Hz, C5); 142.5 (m, C2).

### 5.5.1.11. ENSAYO DE SÍNTESIS DEL 3-ETIL-4-METIL-2-METILTIOFURANO.

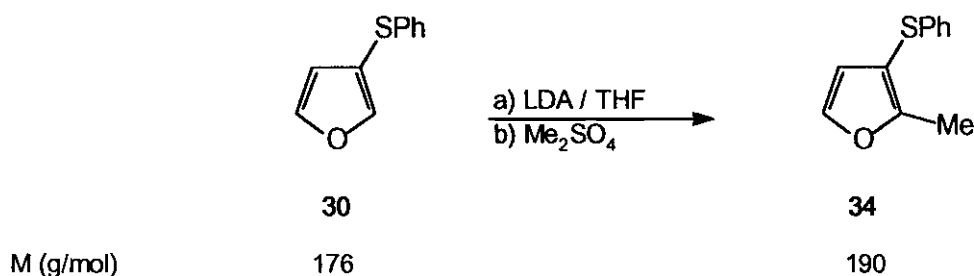


De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 200 mg (0.97 mmol) del 3-bromo-4-metil-2-metiltiofurano (28) disueltos en 2 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro y 0.85 mL (1.06 mmol) de una disolución de *terc*-butillitio 1.25M en *n*-pentano, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante treinta minutos y a la que se adicionan sucesivamente 0.18 mL (1.06 mmol) de HMPA y 0.8 mL (9.7 mmol) de yoduro de etilo disueltos en 5 mL de THF anhidro. A continuación, la masa de reacción se mantiene durante 21 horas a -78 °C y se deja que alcance lentamente la temperatura ambiente. Finalmente, se añaden 5 mL de una disolución acuosa fría saturada de cloruro amónico y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (6x25 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 57 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra que está constituido principalmente por el 4-metil-2-metiltiofurano (50). Los datos espectroscópicos de 50 se han recogido en el apartado 5.5.1.9 de esta Memoria. Lit. (50).<sup>234</sup>

### 5.5.2. Metalaciones orto-dirigidas.

La presencia de un tio-sustituyente en la posición 3- de un furano, origina un efecto *orto*-dirigente sobre la metaleción, lo que proporciona una nueva estrategia para la introducción de un grupo electrófilo en la posición 2- del furano. Así se han sintetizado furanos 2,3-disustituídos, a partir de los correspondientes furanos 3-monotiosustituídos.

#### 5.5.2.1. SÍNTESIS DEL 3-FENILTIO-2-METILFURANO (34).



En un matraz de 250 mL de capacidad, provisto con un septum, baño frigorífico, agitación magnética y atmósfera de argón, se colocan 2.4 mL (16.87 mmol) de diisopropilamina disueltos en 20 mL de THF anhidro. A continuación, el matraz de reacción se enfría exteriormente a -78 °C y se añaden lentamente y con agitación 15.3 mL (16.87 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.1M en *n*-hexano. Finalizada la adición, se mantiene la masa de reacción a -78 °C durante diez minutos y se adicionan 2.7 g (15.34 mmol) del 3-feniltiofurano (30) disueltos en 31 mL de THF anhidro y se mantiene la agitación durante 3 horas a -78 °C. A continuación, se añaden 3.2 mL (33.75 mmol) de sulfato de dimetilo y se retira el baño frigorífico para que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente. Finalmente, se elimina el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo y el crudo resultante se enfría exteriormente a 0 °C, se añaden 30 mL de una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado y se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x50 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N (3x50) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce

a 2.61 g de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN muestra la presencia del 3-feniltio-2-metilfurano (**34**) como componente mayoritario (95%), junto con una pequeña cantidad (5%) del 3-feniltiofurano (**30**) de partida. La purificación del crudo de reacción mediante una cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-pentano/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 99:1, v/v) permite el aislamiento de una fracción de 1.85 g, cuya pureza se contrasta por cromatografía en placa fina, y que se identifica como el 3-feniltio-2-metilfurano (**34**) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 85%. Lit. (**34**).<sup>231</sup>

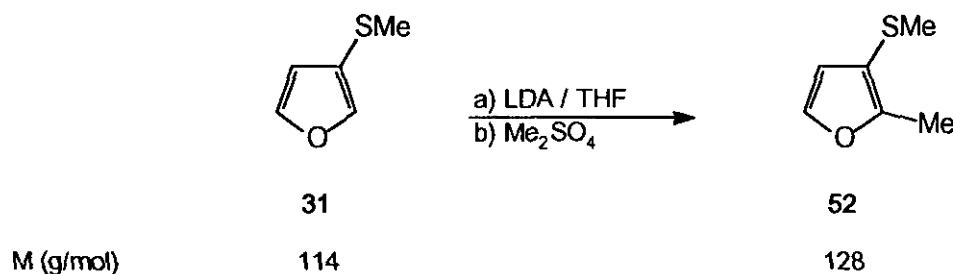
Punto de ebullición:<sup>231</sup> 100-110 °C/0.9 torr.

IR (film).  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3050, 3000, 2950, 2920, 1585, 1515, 1480, 1435, 1225, 1090, 740, 690.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).  $\delta(\text{ppm})$ : 2.34 (t, 3H,  $^5J_{\text{Me,H4}}=^5J_{\text{Me,H5}}=0.4$  Hz, **Me**); 6.37 (dc, 1H,  $^3J=2.0$  Hz,  $^5J=0.4$  Hz, **H4**); 7.17 (m, 5H, **PhS**); 7.37 (dc, 1H,  $^3J=2.0$  Hz,  $^5J=0.4$  Hz, **H5**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ).  $\delta(\text{ppm})$ : 11.7 (c,  $^1J=128.9$  Hz, **Me**); 107.6 (sext.,  $^2J_{\text{C3,H4}}=^3J_{\text{C3,H5}}=^3J_{\text{C3,Me}}=3.4$  Hz, **C3**); 115.3 (dd,  $^1J=177.3$  Hz,  $^2J=13.1$  Hz, **C4**); 125.0 (dt,  $^1J=162.1$  Hz,  $^2J=7.1$  Hz, **C<sub>para</sub>**); 126.0 (dt,  $^1J=161.8$  Hz,  $^2J=6.5$  Hz, **C<sub>meta</sub>**); 128.7 (dd,  $^1J=161.1$  Hz,  $^2J=8.1$  Hz, **C<sub>orto</sub>**); 137.9 (t,  $^2J=8.6$  Hz, **C<sub>ipso</sub>**); 141.1 (dd,  $^1J=203.5$  Hz,  $^2J=10.1$  Hz, **C5**); 156.7 (sext,  $^2J_{\text{C2,Me}}=^3J_{\text{C2,H4}}=^3J_{\text{C2,H5}}=6.0$  Hz, **C2**).

#### 5.5.2.2. SÍNTESIS DEL 2-METIL-3-METILTIOFURANO (**52**).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.5.2.1 de esta Memoria, a partir de 2.4 mL (17.37 mmol) de diisopropilamina disueltos en

22 mL de THF anhidro, y 14.7 mL (17.37 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.18M *n*-hexano y 1.55 g (13.60 mmol) de 3-metiltiofurano (31) disueltos en 33 mL de THF, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante 3.5 horas. A continuación, se añaden 3.3 mL (34.74 mmol) de sulfato de dimetilo, se retira el baño frigorífico y se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente. Finalmente, se enfría exteriormente el matraz de reacción a 0 °C y se añaden 33 mL de una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado. La mezcla de reacción resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x50 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) (3x50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 2.15 g de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra la presencia del 2-metil-3-metiltiofurano (52) como componente mayoritario (84%), junto con el 3-metiltiofurano (31) (16%) de partida. La purificación del crudo de reacción mediante una destilación a presión reducida (90 °C/20 torr) en un horno de bolas permite el aislamiento de una fracción de 437 mg cuya pureza se contrasta por <sup>1</sup>H-RMN (93%) y que se identifica como el 2-metil-3-metiltiofurano (52) a partir de sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y HETCOR. Rto.<sub>espectr.</sub>: 72%. Lit. (52).<sup>6,44,235,236</sup>

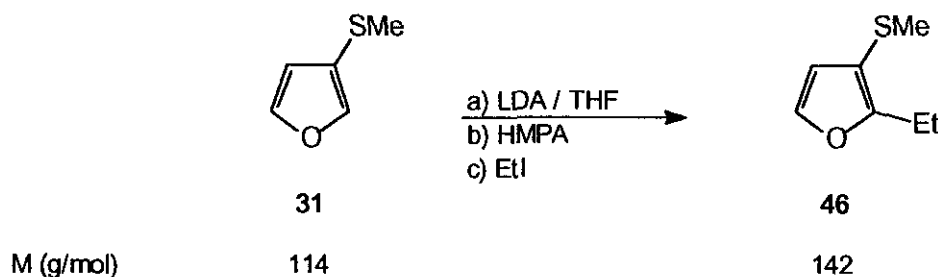
Punto de ebullición:<sup>44</sup> 42 °C/7 torr.

IR (film), ν(cm<sup>-1</sup>): 3130, 2910, 1590, 1510, 1430, 1220, 1130, 1090, 940, 730.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 2.27 (s, 3H, MeS); 2.33 (t, 3H, <sup>5</sup>J<sub>Me,H4</sub>=<sup>5</sup>J<sub>Me,H5</sub>=0.4 Hz, Me); 6.37 (dc, 1H, <sup>3</sup>J=2.0 Hz, <sup>5</sup>J=0.4 Hz, H4); 7.27 (dc, 1H, <sup>3</sup>J=2.0 Hz, <sup>5</sup>J=0.4 Hz, H5).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 11.6 (c, <sup>1</sup>J=128.6 Hz, Me); 19.2 (c, <sup>1</sup>J=139.7 Hz, MeS); 112.1 (m, C3); 113.8 (dd, <sup>1</sup>J=176.3 Hz, <sup>2</sup>J=13.1 Hz, C4); 140.4 (dd, <sup>1</sup>J=203.5 Hz, <sup>2</sup>J=10.1 Hz, C5); 153.1 (sext., <sup>2</sup>J<sub>C2,Me</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C2,H4</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C2,H5</sub>=6.7 Hz, C2).

## 5.5.2.3. SÍNTESIS DEL 2-ETIL-3-METILTIOFURANO (46).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.5.2.1 de esta Memoria, a partir de 0.32 mL (2.28 mmol) de diisopropilamina disueltos en 3 mL de THF anhidro, 1.9 mL (2.28 mmol) de una disolución de *n*-butilitio 1.2M en *n*-hexano y 200 mg (1.75 mmol) del 3-metiltiofurano (31) disueltos en 4 mL de THF anhidro, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación durante 3.5 horas a -78 °C. A continuación, se añaden sucesivamente 0.4 mL (2.28 mmol) de HMPA y 1.4 mL (17.5 mmol) de yoduro de etilo, manteniéndose la masa de reacción a -78 °C durante 21 horas. Finalmente, se retira el baño frigorífico para que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente, se añaden 5 mL de una disolución acuosa fría saturada de cloruro amónico y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) (3x50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (6x50 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 176 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra que está constituido por el 2-etil-3-metiltiofurano (46) como componente mayoritario (66%), junto con el 3-metiltiofurano (31) de partida (34%). La purificación del crudo de reacción mediante una destilación a presión reducida (100 °C/20 torr) en un horno de bolas permite el aislamiento de una fracción cuya pureza (87%) se contrasta por <sup>1</sup>H-RMN, y que se identifica como el 2-etil-3-metiltiofurano (46) a partir de sus datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN y EM. Rto.<sub>espectr.</sub>: 47%.

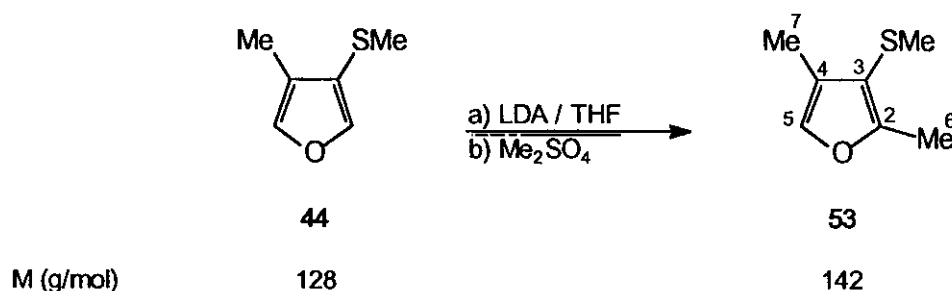
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 1.21 (t, 3H, <sup>3</sup>J=7.5 Hz, CH<sub>3</sub>); 2.27 (s, 3H, MeS); 2.73 (cd, 2H, <sup>3</sup>J=7.5 Hz, <sup>5</sup>J=0.3 Hz, CH<sub>2</sub>); 6.36 (dt, 1H, <sup>3</sup>J=1.8 Hz, <sup>5</sup>J=0.3 Hz, H<sub>4</sub>); 7.28 (d, 1H, <sup>3</sup>J=1.8 Hz, H<sub>5</sub>).



$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 12.7 (ct,  $^1J=127.9$  Hz,  $^2J=5.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 19.4 (tc,  $^1J=128.2$  Hz,  $^2J=4.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 19.5 (c,  $^1J=139.7$  Hz,  $\text{MeS}$ ); 111.2 (dd,  $^2J=4.5$  Hz,  $^3J=2.5$  Hz,  $\text{C3}$ ); 113.8 (dd,  $^1J=176.3$  Hz,  $^2J=13.1$  Hz,  $\text{C4}$ ); 140.4 (dd,  $^1J=202.5$  Hz,  $^2J=10.0$  Hz,  $\text{C5}$ ); 158 (dc,  $^3J_{\text{C2,H4}} \text{ ó } \text{H5}=11.1$  Hz,  $^3J_{\text{C2,H5}} \text{ ó } \text{C2,H4}=^2J_{\text{C2,CH}_2}=6.0$  Hz,  $\text{C2}$ ).

EM,  $m/z$ : 144 (4); 142 (M, 80); 127 (100); 83 (36); 65 (53); 59 (26); 45 (60).

#### 5.5.2.4. SÍNTESIS DEL 2,4-DIMETIL-3-METILTIOFURANO (53).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.5.2.1 de esta Memoria, a partir de 2.4 mL (17.38 mmol) de diisopropilamina disueltos en 18 mL de THF anhidro, 15.1 mL (17.38 mmol) de una disolución de *n*-butyllitio 1.15M en *n*-hexano y 2.2 g (13.06 mmol) del 3-metil-4-metiltiofurano (44) (con una pureza aproximada del 76%, siendo el 3-metiltiofurano (31) la principal impureza) disueltos en 40 mL de THF anhidro, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a  $-78$  °C durante 3.5 horas. A continuación, se añaden 3.3 mL (34.76 mmol) de sulfato de dimetilo, se retira el baño frigorífico, se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente y se añaden 80 mL de una disolución acuosa fría de hidróxido amónico concentrado. La mezcla de reacción resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x100 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) (3x100 mL), y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 1.73 g de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN muestra la presencia del 2,4-dimetil-3-metiltiofurano (53)

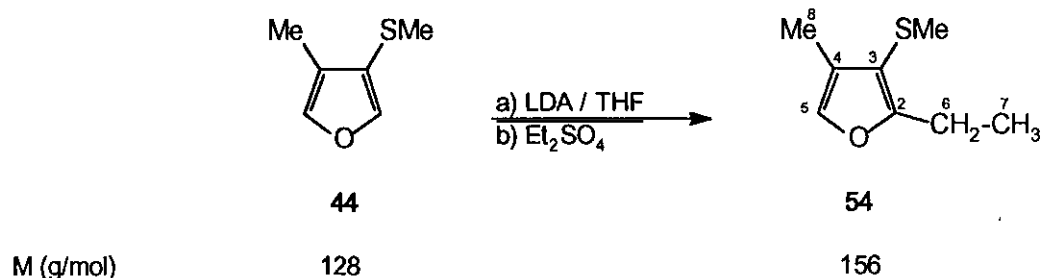
como componente mayoritario (61%), junto con el 3-metil-4-metiltiofurano (44) de partida (27%) y el 2-metil-3-metiltiofurano (52) (12%). La purificación del crudo de reacción mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-pentano) permite el aislamiento de una fracción cuya pureza se contrasta por cromatografía en capa fina, y que se identifica como el 2,4-dimetil-3-metiltiofurano (53) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 57%.

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3100, 2930, 2900, 2840, 1600, 1550, 1430, 1375, 1270, 1110, 920, 735.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.03 (d, 3H,  $^4J=1.2$  Hz, H7); 2.17 (s, 3H, MeS); 2.34 (sa, 3H, H6); 7.10 (cc,  $^4J=1.2$  Hz,  $^5J=0.5$  Hz, H5).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 8.5 (c,  $^1J=127.6$  Hz, C7); 12.0 (c,  $^1J=128.6$  Hz, C6); 19.1 (c,  $^1J=139.3$  Hz, MeS); 113.2 (m, C3); 123.1 (dc,  $^2J_{\text{C}_4,\text{H}_5}=13.4$  Hz,  $^2J_{\text{C}_4,\text{H}_7}=6.8$  Hz, C4); 136.9 (dc,  $^1J=200.4$  Hz,  $^3J=6.0$  Hz, C5); 155.0 (q,  $^2J=^3J=7.1$  Hz, C2).

#### 5.5.2.5. SÍNTESIS DEL 2-ETIL-4-METIL-3-METILTIOFURANO (54).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.5.2.1 de esta Memoria, a partir de 1.8 mL (12.8 mmol) de diisopropilamina disueltos en 14 mL de THF anhidro, 11.6 mL (12.8 mmol) de una disolución de *n*-butilitio 1.1M en *n*-hexano y 1.62 g (9.62 mmol) de 3-metil-4-metiltiofurano (44) (con una pureza aproximada del 76%, siendo el 3-metiltiofurano (31) la principal impureza) disueltos en 30 mL de THF anhidro, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a  $-78$  °C durante 3.5 horas. A continuación, se añaden

3.4 mL (25.6 mmol) de sulfato de dietilo, se retira el baño frigorífico, se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente y se añaden 60 mL de una disolución acuosa fría de hidróxido amónico concentrado. La mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x100 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2N) (3x100 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 2.84 g de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra la presencia del 2-etil-4-metil-3-metiltiofurano (**54**) (7%), junto con el 3-metil-4-metiltiofurano (**44**) de partida (17%), el 3-metiltiofurano (**31**) (2%), el 2-etil-3-metiltiofurano (**46**) (3%) y sulfato de dietilo (71%) sin eliminar. La purificación del crudo de reacción mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-pentano) permite el aislamiento de una fracción cuya pureza se contrasta por cromatografía en placa fina y que se identifica como el 2-etil-4-metil-3-metiltiofurano (**54**) a partir de sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 13%.

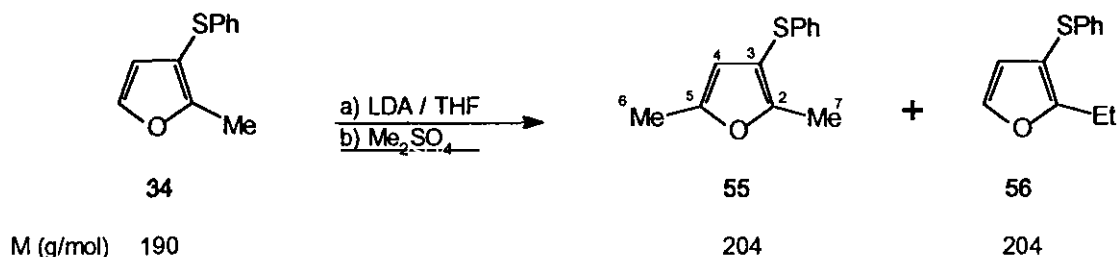
**IR (film).**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2980, 2920, 2880, 1730, 1550, 1450, 1110, 980, 970, 930, 740.

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS).**  $\delta(\text{ppm})$ : 1.20 (t, 3H, <sup>3</sup>J=7.5 Hz, **H7**); 2.04 (d, 3H, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, **H8**); 2.17 (s, 3H, **MeS**); 2.75 (c, 2H, <sup>3</sup>J=7.5 Hz, **H6**); 7.12 (c, 1H, <sup>4</sup>J=1.2 Hz, **H5**).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS).**  $\delta(\text{ppm})$ : 8.5 (c, <sup>1</sup>J=127.4 Hz, **C8**); 12.8 (ct, <sup>1</sup>J=127.6 Hz, <sup>2</sup>J=5.1 Hz, **C7**); 19.6 (c, <sup>1</sup>J=139.5 Hz, **MeS**); 19.9 (tc, <sup>1</sup>J=127.5 Hz, <sup>2</sup>J=4.5 Hz, **C6**); 112.3 (m, **C3**); 123.1 (m, **C4**); 137.0 (dc, <sup>1</sup>J=200.5 Hz, <sup>3</sup>J=6.1 Hz, **C5**); 160.0 (c, <sup>2</sup>J<sub>C2,,H6</sub>=<sup>3</sup>J<sub>C2,H5</sub>=5.9 Hz, **C2**).

### 5.5.3. Otras metalaciones.

#### 5.5.3.1. SÍNTESIS DEL 3-FENILTIO-2,5-DIMETILFURANO (55).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.5.2.1 de esta Memoria, a partir de 1.6 mL (11.18 mmol) de diisopropilamina disueltos en 13 mL de THF anhidro, 10.2 mL (11.18 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.1M en *n*-hexano y 1.77 g (9.32 mmol) de 3-feniltio-2-metiltiofurano (**34**) disueltos en 20 mL de THF anhidro, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante 3.5 horas. A continuación, se añaden 2.1 mL (22.36 mmol) de sulfato de dimetilo, se retira el baño frigorífico, se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo. El crudo de reacción se enfría a 0 °C, se adicionan 25 mL de una disolución acuosa fría de hidróxido amónico concentrado y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x50 mL), una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2N (3x50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 1.54 g de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra la presencia del 3-feniltio-2,5-dimetilfurano (**55**) como componente mayoritario (53%), junto con el 3-feniltio-2-metilfurano (**34**) de partida (47%), y trazas del 2-etil-3-feniltiofurano (**56**). La purificación del crudo de reacción mediante una destilación a presión reducida (65 °C/15·10<sup>-3</sup> torr) en un horno de bolas permite el aislamiento de una fracción cuya pureza se contrasta por <sup>1</sup>H-RMN y que se identifica como el 3-feniltio-2,5-dimetilfurano (**55**) a partir de sus datos espectroscópicos de IR, <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 50%. Lit. (**55**).<sup>237</sup>

Datos espectroscópicos de **55**:

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3120, 3060, 2950, 2920, 1610, 1590, 1480, 1440, 1230, 805, 745, 700.

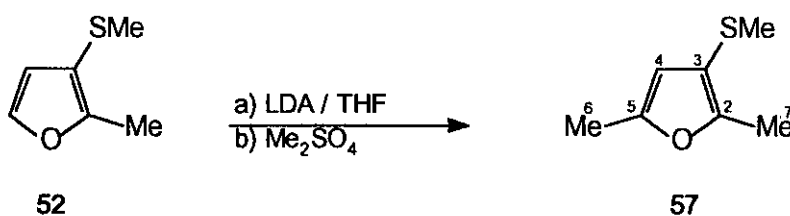
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.26 (dc, 3H,  $^4J=1.2$  Hz,  $^6J=0.5$  Hz, **H6**); 2.30 (q, 3H,  $^5J_{\text{H7,H4}}=^6J_{\text{H7,H6}}=0.5$  Hz, **H7**); 5.93 (cc, 1H,  $^4J=1.2$  Hz,  $^5J=0.5$  Hz, **H4**); 7.15 (m, 5H, **PhS**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 11.7 (c,  $^1J=128.6$  Hz, **C6**); 13.5 (c,  $^1J=128.3$  Hz, **C7**); 107.6 (q,  $^2J_{\text{C3,H4}}=^3J_{\text{C3,H7}}=3.4$  Hz, **C3**); 110.8 (dc,  $^1J=176.3$  Hz,  $^3J=3.5$  Hz, **C4**); 124.9 (dt,  $^1J=161.5$  Hz,  $^2J=7.3$  Hz, **C<sub>para</sub>**); 126.0 (dt,  $^1J=161.5$  Hz,  $^2J=6.8$  Hz, **C<sub>meta</sub>**); 128.7 (dd,  $^1J=160.2$  Hz,  $^2J=8.0$  Hz, **C<sub>orto</sub>**); 138.2 (t,  $^2J=9.1$  Hz, **C<sub>ipso</sub>**); 150.6 (dc,  $^2J=9.4$  Hz,  $^2J=6.9$  Hz, **C5**); 154.9 (q,  $^2J_{\text{C2,H7}}=^3J_{\text{C2,H4}}=7.1$  Hz, **C2**).

Datos espectroscópicos de **56**:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.19 (t, 3H,  $^3J=7.5$  Hz, **CH<sub>3</sub>**); 2.75 (cd, 2H,  $^3J=7.5$  Hz,  $^5J=0.5$  Hz, **CH<sub>2</sub>**); 6.36 (dt, 1H,  $^3J=1.8$  Hz,  $^5J=0.5$  Hz, **H4**); 7.15 (m, 5H, **PhS**); 7.38 (d, 1H,  $^3J=1.8$  Hz, **H5**).

### 5.5.3.2. SÍNTESIS DE 2,5-DIMETIL-3-METILTIOFURANO (**57**).



M (g/mol)

128

142

De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.5.2.1 de esta Memoria, a partir de 0.6 mL (4.11 mmol) de diisopropilamina disueltos en 5.2 mL de THF anhidro, 3.9 mL (4.11 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.05M en *n*-hexano y 430 mg (2.86 mmol) del 2-metil-3-metiltiofurano (**52**) (pureza: 85%) disueltos en 10 mL de THF anhidro, se obtiene una masa de reacción que

se mantiene con agitación durante 3.5 horas a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se añaden 0.8 mL (8.22 mmol) de sulfato de dimetilo, se retira el baño frigorífico y se deja que alcance la temperatura ambiente. Finalmente, se enfría exteriormente el matraz de reacción a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionan 9 mL de una disolución acuosa fría de hidróxido amónico concentrado. La mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido amónico concentrado (3x50 mL), una disolución acuosa de HCl (2N) (3x50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 356 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN muestra la presencia del 2,5-dimetil-3-metiltiofurano (**57**) (46%) y el 2-metil-3-metiltiofurano (**52**) de partida (54%). La purificación del crudo de reacción mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-pentano) permite el aislamiento de una fracción cuya pureza se contrasta por cromatografía en placa fina y que se identifica como el 2,5-dimetil-3-metiltiofurano (**57**) a partir de sus datos espectroscópicos de IR,  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 40%. Lit. (**57**).<sup>6,44,117</sup>

Punto de ebullición:<sup>117</sup>  $62\text{--}64\text{ }^{\circ}\text{C}/10\text{ torr}$ .

IR (film),  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2940, 2910, 2840, 1610, 1570, 1430, 1225, 1070, 800.

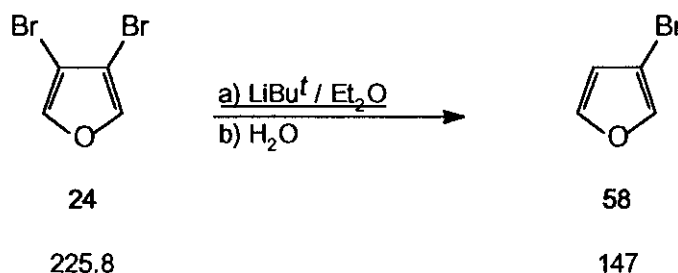
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 2.23 (dc, 3H,  $^4J=1.1\text{ Hz}$ ,  $^6J=0.5\text{ Hz}$ , **H6**); 2.24 (s, 3H, **MeS**); 2.28 (q, 3H,  $^5J_{\text{H7,H4}}=^6J_{\text{H7,H6}}=0.5\text{ Hz}$ , **H7**); 5.94 (cc, 1H,  $^4J=1.1\text{ Hz}$ ,  $^5J=0.5\text{ Hz}$ , **H4**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 11.6 (c,  $^1J=128.6\text{ Hz}$ , **C7**); 13.4 (c,  $^1J=128.3\text{ Hz}$ , **C6**); 19.3 (c,  $^1J=139.7\text{ Hz}$ , **MeS**); 109.4 (dc,  $^1J=174.4\text{ Hz}$ ,  $^3J=3.6\text{ Hz}$ , **C4**); 112.3 (m, **C3**); 149.9 (q,  $^2J_{\text{C2,H7}}=^3J_{\text{C2,H4}}=8.1\text{ Hz}$ , **C2**); 151.2 (m, **C5**).

## 5.6. PREPARACIÓN DE OTROS INTERMEDIOS PARA LA SÍNTESIS DE FURANOS MONOTIOSUSTITUIDOS.

Los métodos de síntesis que se han descrito anteriormente, han sido conjugados en diferentes secuencias para conseguir intermediarios potencialmente útiles para la síntesis de otros derivados furánicos, según se describe a continuación.

### 5.6.1. SÍNTESIS DEL 3-BROMOFURANO.



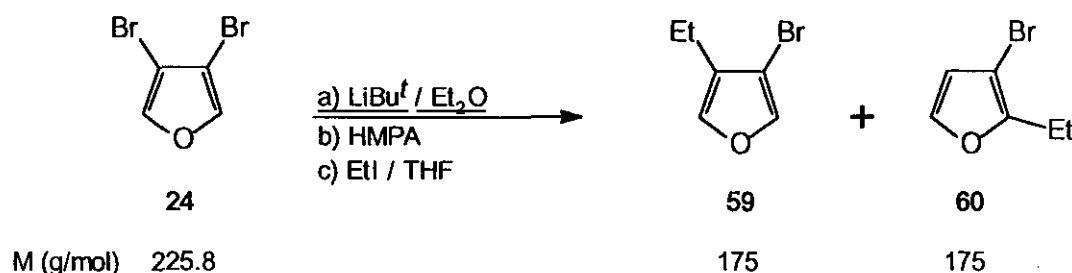
De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 500 mg (2.21 mmol) de 3,4-dibromofurano (24) disueltos en 5 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro y 2.2 mL (2.43 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.1M en *n*-pentano, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante media hora, se adicionan 6 mL de agua destilada fría, se retira el baño frigorífico y se deja que la masa de reacción alcance la temperatura ambiente. A continuación, se trasvasa la mezcla resultante a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos etéreos reunidos se lavan sucesivamente con una acuosa de ácido clorhídrico (2N) (3x25 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x25 mL) y, finalmente, se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 260 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra que está constituido por una mezcla de 3-bromofurano (58) (87%), junto con el 3,4-dibromofurano (24) de partida (3%) y el bromuro de *tert*-butilo (10%). La purificación del crudo de reacción mediante una destilación a presión reducida (55 °C/20 torr) en un horno de bolas permite el aislamiento de una fracción cuya pureza se contrasta por <sup>1</sup>H-RMN y que se identifica como el 3-bromofurano (58) a partir de sus datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN. Rto.<sub>espectr.</sub>: 70%. Lit. (58).<sup>74,113,238</sup>

Punto de ebullición:<sup>113</sup> 103 °C

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 6.45 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=2.1 Hz, <sup>4</sup>J=0.8 Hz, **H4**); 7.36 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=2.1 Hz, <sup>4</sup>J=1.6 Hz, **H5**); 7.43 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=1.6 Hz, <sup>4</sup>J=0.8 Hz, **H2**).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ(ppm): 99.5 (dd, <sup>2</sup>J=11.1 Hz, <sup>2</sup>J=9.1 Hz, **C3**); 113.2 (ddd, <sup>1</sup>J=180.8 Hz, <sup>2</sup>J=13.6 Hz, <sup>3</sup>J=5.1 Hz, **C4**); 140.9 (dt, <sup>1</sup>J=209.5 Hz, <sup>3</sup>J=5.5 Hz, **C2**); 143.4 (ddd, <sup>1</sup>J=205.5 Hz, <sup>2</sup>J=10.1 Hz, <sup>3</sup>J=7.1 Hz, **C5**).

### 5.6.2. SÍNTESIS DEL 3-BROMO-4-ETILFURANO (59).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 200 mg (0.89 mmol) del 3,4-dibromofurano (24) disueltos en 2 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro y 0.65 mL (0.89 mmol) de una disolución de *tert*-butilitio 1.4M en *n*-pentano, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante media hora, y a la que se adicionan sucesivamente 0.17 mL (0.89 mmol) de HMPA y 0.70 mL (8.9 mmol) de yoduro de etilo disueltos en 5 mL de THF anhidro. A continuación, se mantiene la masa de reacción a -78 °C durante 21 horas, se retira el baño frigorífico, se deja que alcance la temperatura ambiente y se añaden 5 mL de una disolución acuosa fría saturada de cloruro amónico. La mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (6x50 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente por destilación a presión atmosférica conduce a 63 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra la presencia del 3-bromo-4-etilfurano (59) (41%), 3-bromo-2-etilfurano (60) (41%) y 3-bromofurano (18%). Rto.<sub>espectr.</sub>: 59 (17%) y 60 (17%).



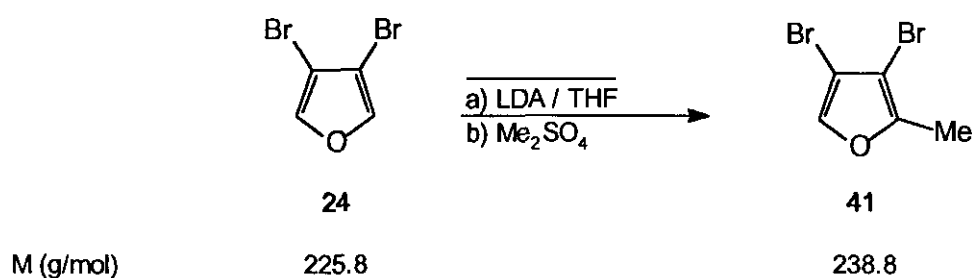
Datos espectroscópicos de 59:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.20 (t, 3H,  $^3J=7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2.40 (cd, 2H,  $^3J=7.5$  Hz,  $^4J=1.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 7.18 (c, 1H,  $^4J_{\text{H5},\text{H2}}=^4J_{\text{H5},\text{CH}_2}=1.2$  Hz, **H5**); 7.39 (d, 1H,  $^4J=1.2$  Hz, **H2**).

Datos espectroscópicos de 60:

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.21 (t, 3H,  $^3J=7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2.66 (c, 2H,  $^3J=7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 6.34 (d, 1H,  $^3J=2.1$  Hz, **H4**); 7.26 (d, 1H,  $^3J=2.1$  Hz, **H5**).

### 5.6.3. SÍNTESIS DEL 3,4-DIBROMO-2-METILFURANO (41).

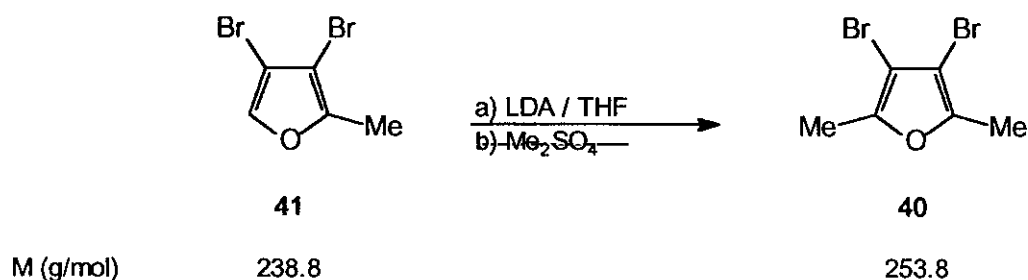


De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.2.2.A de esta Memoria, a partir de 1.4 mL (9.70 mmol) de diisopropilamina disueltos en 10 mL de THF anhidro, 7.5 mL (8.90 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.2M en *n*-hexano y 2.0 g (8.90 mmol) del 3,4-dibromofurano (**24**) disueltos en 30 mL de THF anhidro, se obtiene una masa de reacción que mantiene con agitación a  $-78$  °C durante media hora, se añaden 1.7 mL (17.80 mmol) de sulfato de dimetilo y se deja que alcance lentamente la temperatura ambiente. Finalmente, se elimina el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo y el crudo de reacción resultante se enfría a  $0$  °C, se diluye en  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) y una disolución acuosa fría de hidróxido amónico concentrado, y la mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x100 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 1.67 g de un crudo de reacción cuyo análisis por  $^1\text{H}$ -RMN muestra que está constituido por una mezcla del 3,4-dibromo-2-metilfurano (**41**) (80%), el

3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano (40) (3%) y el 3,4-dibromofurano (24) de partida (17%). La purificación del crudo de reacción mediante una cromatografía rápida en columna (eluyente: *n*-pentano) da unos resultados poco satisfactorios, por lo que el crudo de reacción se utiliza directamente en la siguiente etapa de síntesis dado el elevado porcentaje (80%) en el que se encuentra el 3,4-dibromo-2-metilfurano (41). Rto.<sub>espectr.</sub>: 63%

Los datos espectroscópicos de 40 y 41 están recogidos en el apartado 3.4.4.1.C de esta Memoria.

#### 5.6.4. SÍNTESIS DEL 3,4-DIBROMO-2,5-DIMETILFURANO (40).

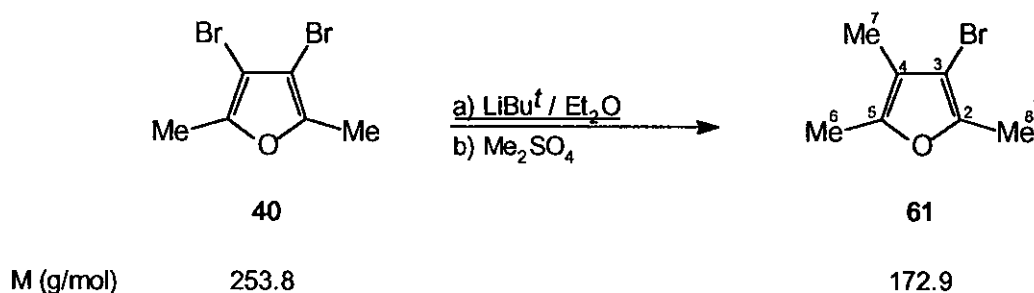


En un matraz de 25 mL de capacidad, provisto con un septum, baño frigorífico, agitación magnética, y atmósfera de argón, se colocan 1.4 mL (10.19 mmol) de diisopropilamina disueltos en 10 mL de THF anhidro. A continuación, se enfría exteriormente el matraz de reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añaden lentamente 7.8 mL (9.3 mmol) de una disolución de *n*-butillitio 1.2M en *n*-hexano. Finalizada la adición se mantiene la agitación de la masa de reacción a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante diez minutos y la disolución resultante se inyecta gota a gota en un matraz de 100 mL de capacidad, provisto con un septum, baño frigorífico a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , agitación magnética y atmósfera de argón, que contiene 15 mL de THF anhidro y 1.0 g de una mezcla del 3,4-dibromo-2-metilfurano (41) (80%), el 3,4-dibromofurano (24) (17%) y el 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano (40) (3%). La masa de reacción resultante se mantiene con agitación durante 30 minutos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añaden 1.8 mL (18.61 mmol) de sulfato de dimetilo y se deja que alcance lentamente la temperatura ambiente. Finalmente, se elimina el disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo y el crudo de reacción se enfría a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 mL) y una disolución fría de hidróxido amónico concentrado (25 mL). La mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con

Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 1.34 g de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra que está constituido por una mezcla del 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano (**40**) (83%) y del 3,4-dibromo-2-metilfurano (**41**) (17%). El crudo de reacción se utiliza sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa de síntesis. Rto.<sub>espectr.</sub>: 64%.

Los datos espectroscópicos de identificación del compuesto **40** están recogidos en el apartado 3.4.4.1.C de esta Memoria..

#### 5.6.5. SÍNTESIS DEL 3-BROMO-2,4,5-TRIMETILFURANO (**61**).



De acuerdo con el procedimiento descrito en el apartado 5.3.3.2.A de esta Memoria, a partir de 528 mg de un crudo de reacción constituido por una mezcla del 3,4-dibromo-2,5-dimetilfurano (**40**) (83%) y el 3,4-dibromo-2-metilfurano (**41**) (17%) disueltos en 5 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro, y 1.6 mL (2.1 mmol) de una disolución de *tert*-butillitio 1.3M en *n*-pentano, se obtiene una masa de reacción que se mantiene con agitación a -78 °C durante media hora, se añaden 0.4 mL (4.20 mmol) de sulfato de dimetilo y se deja que la masa de reacción alcance lentamente la temperatura ambiente. A continuación, el matraz de reacción se enfría exteriormente a 0 °C y se añaden 10 mL de disolución acuosa fría de hidróxido amónico concentrado. La mezcla resultante se trasvasa a un embudo de decantación donde se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (3x50 mL) y se secan sobre sulfato magnésico anhidro (2 horas). La eliminación del disolvente a presión reducida en un evaporador rotativo conduce a 277 mg de un crudo de reacción cuyo análisis por <sup>1</sup>H-RMN muestra la presencia del 3-bromo-2,4,5-trimetilfurano (**61**) como componente mayoritario. Se obtiene una

muestra espectroscópicamente pura de **61** mediante una purificación del crudo de reacción por cromatografía rápida en columna (eluyente: ciclohexano), que se identifica a partir de sus datos espectroscópicos de de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN. Rto.espectr.: 80%.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 1.87 (c, 3H,  $^5J=0.6$  Hz, **H7**); 2.18 (sept, 3H,  $^5J_{\text{H6,H7}}=^6J_{\text{H6,H8}}=0.6$  Hz, **H6**); 2.21 (c, 3H,  $^6J=0.6$  Hz, **H8**).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 9.0 (**C7**); 11.7 (**C6**); 11.9 (**C8**); 99.6 (**C3**); 114.7 (**C4**); 145.0 (**C5**); 145.7 (**C2**).

## CONCLUSIONES

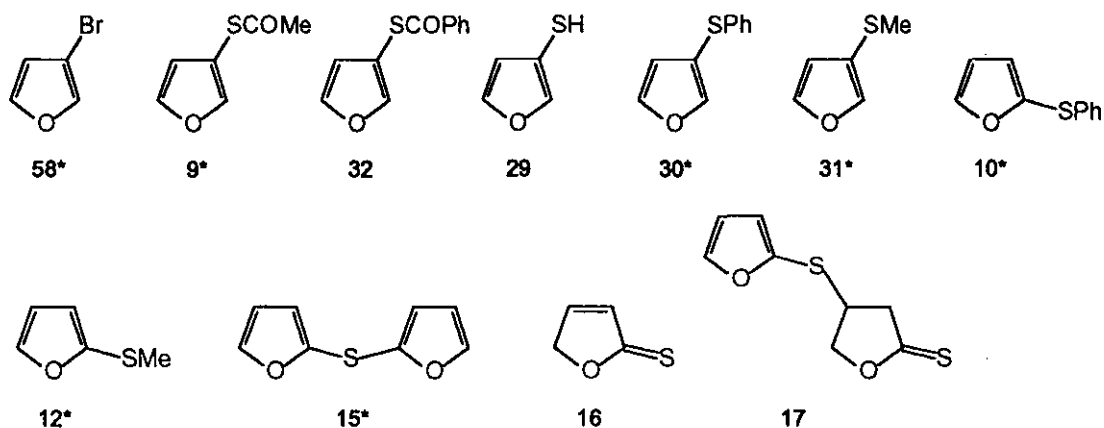
1.- El 3,4-dibromofurano es un intermedio clave para la síntesis de furanos mono-, di-, tri- y/o tetra-sustituídos. Se han aplicado dos tipos de protocolos para verificar la versatilidad sintética de este intermedio:

A.- Reacción de intercambio halógeno-metal, seguida de la sulfenilación, alquilación o protonólisis del correspondiente organometálico intermedio. Estas reacciones conducen con una total regioselectividad a furanos 3,4-disustituídos no simétricos.

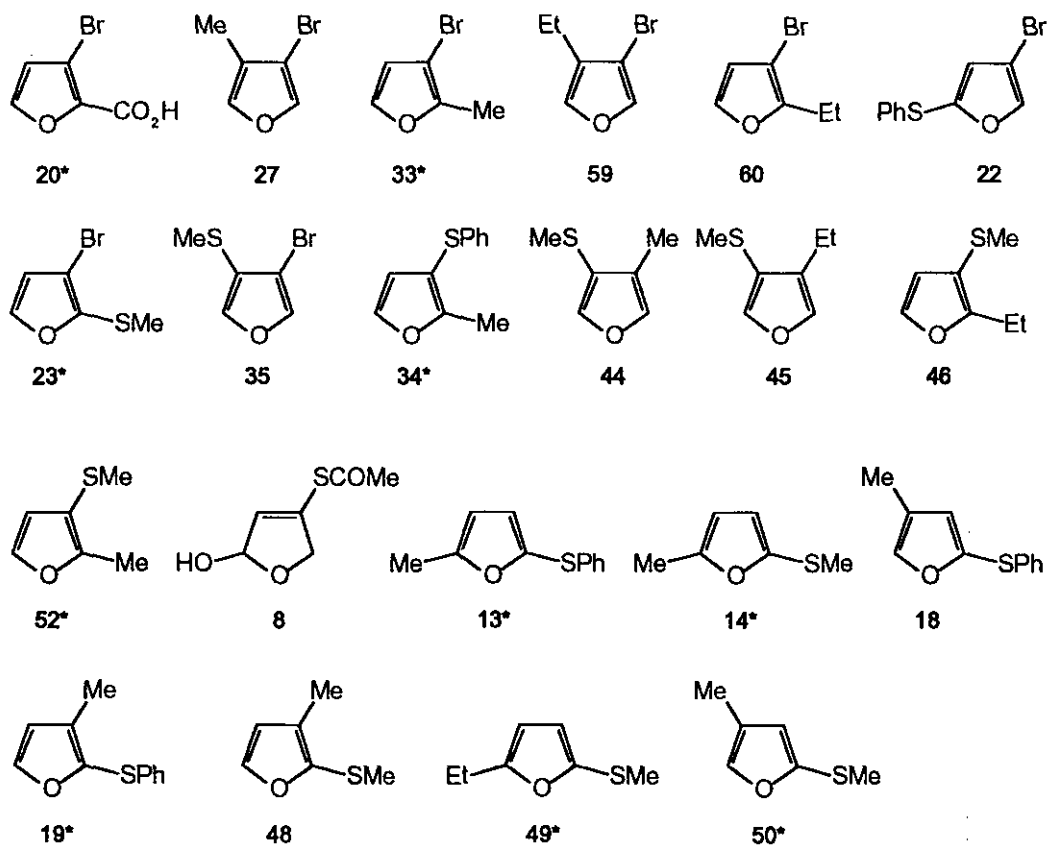
B.- Las metalaciones de intermedios furánicos 2 ó 5-no sustituidos con LDA en THF, seguidas de la sulfenilación, alquilación o protonólisis del derivado organometálico intermedio, conducen a furanos 2-sustituídos con una completa regioselectividad en presencia de sustituyentes en *orto* que exaltan la acidez de los hidrógenos del derivado furánico.

La adecuada secuenciación de estos protocolos y la elección de diferentes reactivos electrófilos, ha permitido la síntesis de 46 derivados furánicos con una gran variedad de sustituyentes y de posiciones sustituidas. Estos compuestos se relacionan a continuación y han sido agrupados utilizando el criterio de su *grado de sustitución*. La síntesis de algunos estaba previamente descrita en la literatura por procedimientos diversos y este hecho se indica con un asterisco sobre el número arábigo asignado al compuesto en esta Memoria.

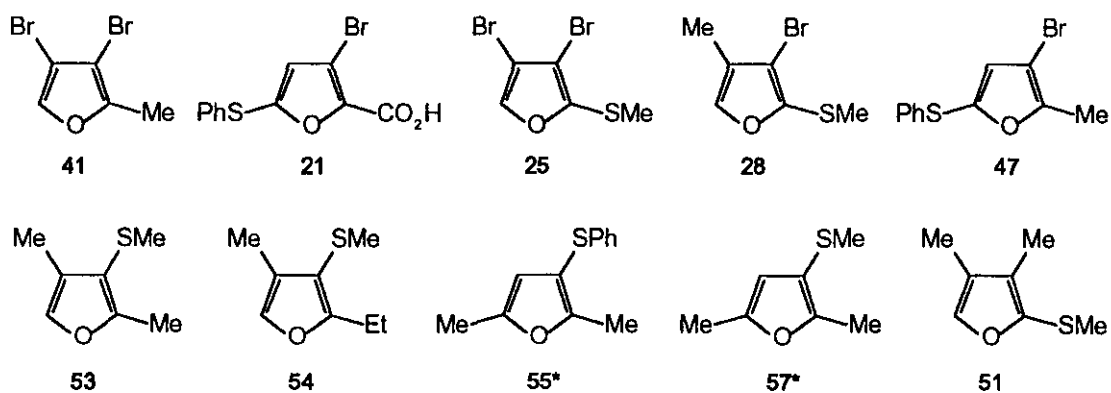
### I.- Furanos monosustituídos.



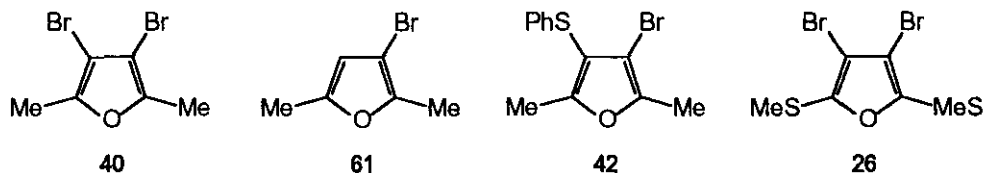
## II.- Furanos disustituídos.



## III.- Furanos trisustituídos.



## IV.- Furanos tetrasustituídos.



- 2.- Al lado de esta metodología, se ha pretendido la síntesis de algunos derivados furánicos 3-tiosustituídos por adición del *S*-nucleófilo a diferentes compuestos dicarbonílicos acíclicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. La obtención *in situ* del butenodial, referida por Evers *et al.*, ha sido totalmente negativa por la inestabilidad del citado compuesto. En la Memoria se describen los procedimientos de obtención de los compuesto 3 y 8 mediante una ciclación de los correspondientes aductos de Michael del ácido tioacético con el correspondiente precursor, el compuesto dicarbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado.
- 3.- El gran número y variedad de derivados furánicos que se describen en esta Memoria ha permitido abordar el cálculo de contribuciones de grupo para diversos sustituyentes en las posiciones 2(5) y 3(4) del anillo de furano, las cuales pueden ser utilizadas para la estimación de los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de furanos sustituidos. Así, se han calculado las siguientes contribuciones de grupo:

a) Posición 2(5) ( $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN): SPh, SMe, Me,  $\text{CO}_2\text{H}$ , Et, -*S*-2-furilo.

b) Posición 3(4):  $^1\text{H}$ -RMN: Br, SPh, SMe, SCOPh, SCOMe, Me, Et, SH, -*S*-*S*-3-(2,5-dimetil)furilo.

$^{13}\text{C}$ -RMN: Br, SPh, SMe, SCOPh, SCOMe, Me, SH, -*S*-*S*-3-(2,5-dimetil)furilo.

Se ha verificado la validez estadística de estas contribuciones de grupo mediante una regresión lineal entre los desplazamientos químicos observados para los furanos descritos en esta Memoria y los desplazamientos químicos calculados a partir de dichas contribuciones de grupo propuestas, obteniéndose unos excelentes coeficientes de correlación para ecuaciones lineales con una pendiente muy próxima a la unidad ( $\pm 0.03$ ).

4.- Se han estudiado las correlaciones bilineales correspondientes entre las contribuciones de grupo propuestas y los efectos inductivo ( $I$ ) y conjugativo ( $R$ ) de los sustituyentes, observándose que la influencia del efecto conjugativo de un sustituyente determinado es significativamente mayor que la de su efecto inductivo. El origen de estas dos contribuciones se ha justificado en términos geométricos y electrónicos.

Por otra parte, se ha observado una dependencia lineal entre los incrementos de las constantes de acoplamiento directo  $^1J(^{13}C, ^1H)$  respecto al furano sin sustituir tomado como término de referencia y la suma algebraica de los efectos inductivos de los sustituyentes presentes en el anillo de furano.

5.- Se ha procedido a la optimización de la estructura de todos los furanos descritos en esta Memoria mediante el método semiempírico MNDO, lo que ha permitido el cálculo de los datos topoelectrónicos y geométricos correspondientes y la obtención de buenas correlaciones lineales entre éstos y algunos datos experimentales de RMN:

- a) Desplazamientos químicos protónicos y cargas netas localizadas sobre los hidrógenos correspondientes.
- b) Desplazamientos químicos de  $^{13}C$  y cargas netas localizadas sobre los carbonos correspondientes.
- c) Acoplamientos vecinales  $^3J(H_i, H_j)$  y las distancias entre los hidrógenos  $H_i$  y  $H_j$  implicados en el acoplamiento.
- d) Acoplamientos vecinales  $^3J(H_i, H_j)$  y los ángulos de valencia definidos por tres de los cuatro átomos implicados en el camino del acoplamiento.

Estas correlaciones lineales avalan la optimización geométrica del formalismo MNDO.

6.- Se ha evaluado la actividad biológica como odorantes y/o saborizantes de dieciocho furanos descritos en esta Memoria y se ha llevado a cabo un análisis SAR mediante la introducción de siete descriptores que tipifican las diferentes estructuras.



- 7.- Se ha llevado a cabo un análisis multivariante de la actividad lo que ha permitido establecer los dominios de dicha actividad entre límites definidos para los parámetros topoelectrónicos  $E_{\sigma^*}$ ,  $Q_O$ ,  $Q_H$ , y  $Q_S$  calculados por MNDO.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- G. Mac Leod, "*Developments in Food Flavors*", Eds. G. G. Birch y M. G. Lindley, Elsevier Applied Science, London, 1986, p. 191.
- 2.- I. Flament y C. Chevallier, *Chem. Ind. (London)*, 592 (1988).
- 3.- U. Gasser y W. Grosch, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.*, **190**, 3 (1990).
- 4.- U. Gasser y W. Grosch, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.*, **186**, 489 (1988).
- 5.- D. A. Withycombe y C. J. Mussinan, *J. Food Sci.*, **53**, 658 (1988).
- 6.- R. Tressl y R. Silwar, *J. Agric. Food. Chem.*, **29**, 1078 (1981).
- 7.- a) G. Mac Leod y J. M. Ames, *J. Food Sci.*, **51**, 1427 (1986); b) G. Mac Leod y J. M. Ames, *ibid.*, **52**, 42 (1987).
- 8.- L. Ebbutt, R. N. Maclean y J. H. Brown, para United Distillers PLC, *UK Patent* 2204878 (1987).
- 9.- R. Golounya, T. A. Misharina, V. G. Garbuzov y F. A. Medvedyev, *Nahrung*, **27**, 237 (1983).
- 10.- W. J. Evers, para Intern. Flavors & Fragrances Inc., *DT Patent* 2003525 (1969).
- 11.- L. M. Van der Linde, J. M. van Dort, P. de Valois, H. Boelens y D. de Rijke, "*Progress in Flavor Research*", Eds. G. D. Land y H. E. Nursten, Applied Sci., London, 1979, p. 219.
- 12.- L. Farmer y D. Mottram, *J. Sci. Food Agric.*, **53**, 505 (1990).
- 13.- Y. Zhang y C. T. Ho, *J. Agric. Food Chem.*, **39**, 1154 (1991).
- 14.- V. Leutner, *Arzneimittel-Forsch*, **7**, 505 (1960).

- 15.-J. La Barre, G. Berovaux y S. Oleffkopmansch, *Arch. Int. Pharmacodynam. Therap.*, **147**, 497 (1964); Chem. Abstr.: **60**, 9793 (1964).
- 16.-R. R. Burtner para G. D. Searle & Co., *U.S. Patent* **2**, 206804 y **2**, 206805 (1940); Chem. Abstr.: **34**, 7546 (1940).
- 17.-C. N. Anderson para Lever Bros. Co., *U.S. Patent* **2**, 022997 (1935); Chem. Abstr.: **30**, 820 (1936).
- 18.-D. S. Sappenfield y M. Kreevoy, *Tetrahedron*, **19**, Sup. 2, 157 (1963).
- 19.- M. V. Sargent y F. M. Dean, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", Eds., A. R. Katritzky y C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 4, p. 599.
- 20.-a) M. Valenta y I. Koubek, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **41**, 78 (1976); b) K. Hamada, H. Yoshihara y G. Suzukamo, *Chem. Lett.*, 617 (1982).
- 21.-G. Verrin, "*Chemistry of Heterocyclic Compounds in Flavours and Aromas*", Ed. Ellis Horwood Limited, Chichester, 1982, pp. 74-85 y pp. 161-171.
- 22.-a) D. Lancet, *Ann. Rev. Neurosci.* **9**, 329 (1986); b) R. R. H. Anholt, *Trends Biochem. Sci.*, **12**, 58 (1987).
- 23.-C. Hansch y T. Fujita, *J. Amer. Chem. Soc.*, **86**, 1616 (1964).
- 24.-a) M. J. Greenberg, *J. Agric. Food Chem.*, **27**, 347 (1979); b) S. S. Schiffman, M. L. Reynolds y F. W. Young, "*Introduction to multidimensional scaling*". Academic Press, Nueva York, 1981, pp. 19-28.
- 25.-P. C. Jurs, "*Computer Software Applications in Chemistry*", Ed. John Wiley, Nueva York, 1986.
- 26.-C. B. Warren, W. E. Brugger y G. S. Zander, *Chem. Ind.*, 36 (1983).
- 27.-W. E. Brugger y P. C. Jurs, *J. Agric. Food Chem.*, **25**, 1158 (1977).

- 28.-F. Drawert y N. Christoph, "*Analysis of volatiles, proceedings international workshop*", Eds. P. Schreier y W. de Grayter, Würzburg, 1983, pp. 28-30.
- 29.-A. Draveniecks, "*Methods in olfactory research*", Eds., P. G. Moulton, A. Turk y J. W. Johnson Jr., Academic, London, 1975, p. 1.
- 30.-Communications. *J. Agric. Food Chem.*, **32**, 674 (1984).
- 31.-E. Demole, P. Enggist y G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1786 (1982).
- 32.-M. C. Meilgaard, "*Flavor Chem.*" Part. II, MBAA Technical Quarterly, **12**, 151 (1975).
- 33.-a) T. Reichstein y H. Staudinger, Brit. Patent 260960 (1926); b) T. Reichstein y H. Staudinger, *Experientia*, **6**, 280 (1950).
- 34.-E. Fischer y F. Penzoldt, *Liebigs Ann. Chem.*, **239**, 131 (1887).
- 35.-R. F. Curtis, D. G. Land, N. M. Griffiths, M. Gee, D. Robinson, J. L. Peel, C. Dennis y J. M. Gee, *Nature*, **235**, 223 (1972).
- 36.-P. A. T. Swoboda y K. E. Peters, *J. Sci. Food Agric.*, **28**, 1019 (1977).
- 37.-R. M. Seifert, R. G. Buttery, D. G. Guadagni, D. R. Black y J. G. Harris, *J. Agric. Food Chem.*, **18**, 246 (1970).
- 38.-T. Pyysalo, "*Materials and Processing Technology*", Technical Research Centre of Finland, Publication 14, Helsinki, 1976.
- 39.-Revisiones recientes: a) F. M. Dean, "*Advances in Heterocyclic Chemistry*", Ed., A. R. Katritzky, Academic Press, Nueva York, 1982, Vol. 31, pp. 237-433; b) F. M. Dean y M. V. Sargent, "*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*", Eds. C. W. Bird y G. W. H. Cheeseman, Pergamon Press, Nueva York, 1984, Vol. 4, Parte 3, pp. 531-656; c) D. M. X. Donnelly y M. J. Meegan. *Ibid.*, pp. 657-712.

- 40.-A. R. Katritzky y S. M. Weeds, "*Advances in Heterocyclic Chemistry*", Eds. A. R. Katritzky y A. I. Boulton, Academic Press, Nueva York, 1966, Vol. 7, pp. 377-490.
- 41.-X. Lu, J. Ji, D. Ma y W Shen, *J. Org. Chem.*, **56**, 5776 (1991).
- 42.-J. Ji y X. Lu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 764 (1993).
- 43.-I. Flemming y M. Taddei, *Synthesis*, 898 (1985).
- 44.-U. A. Huber y D. Bergamin, *Helv. Chim. Acta*, **76**, 2528 (1993).
- 45.-A. F. Thomas y H. Damm, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 505 (1986).
- 46.-Y. Fukuda, H. Shiragami, K. Utimoto y H. Nozaki, *J. Org. Chem.*, **56**, 5186 (1991).
- 47.-J. Barluenga, M. Tomás y A. Suarez Sobrino, *Synlett.*, 673 (1990).
- 48.-A. Padwa, M. Ishida, C. L. Muller y S. S. Murphree, *J. Org. Chem.*, **57**, 1170 (1992).
- 49.-M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli y F. Marini, *Synlett.*, 373 (1994).
- 50.-G. Sundarababu y A. Srikrishna, *Tetrahedron*, **46**, 7901 (1990).
- 51.-a) J. A. Marshall y W. J. DuBay, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1450 (1992); b) J. A. Marshall y W. J. DuBay, *Ibid.*, **58**, 3435 (1993); c) J. A. Marshall y W. J. DuBay, *J. Org. Chem.*, **58**, 3602 (1993).
- 52.-J. M. Aurrecoechea y M. Solay-Ispizua, *Heterocycles*, **37**, 223 (1994).
- 53.-B. Seiller, C. Bruneau y P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 493 (1994).
- 54.-J. A. Marshall y X. J. Wang, *J. Org. Chem.*, **57**, 3387 (1992).
- 55.-R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino y T. Torroba, *Synthesis*, 783 (1993).

- 56.-A. Arcadi, S. Cacchi, R. C. Larock y F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2813 (1993).
- 57.-N. Greeves y J. S. Torode, *Synthesis*, 1109 (1993).
- 58.-I. Minami, M. Yuhara, H. Watanabe y J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.*, **334**, 225 (1987).
- 59.-B. M. Trost y T. S. Scanlan, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4141 (1986).
- 60.-a) Y. S. Rao, *Chem. Rev.*, **76**, 625 (1976); b) K. Tanaka, K. Ootake, K. Imai, N. Tanaka y A. Kaji, *Chem. Lett.*, 633 (1983); c) K. Oh, H. Takahashi, S. Uemura y N. Sugita, *J. Org. Chem.*, **52**, 4859 (1987); d) Y. Tanabe y N. Ohno, *Ibid.*, **53**, 1560 (1988) y referencias citadas.
- 61.-J. E. McMurry y S. F. Donovan, *Tetrahedron Lett.*, 2869 (1977).
- 62.-A. Héber Muñoz, J. Tamariz, R. Jiménez y A. García de la Mora, *J. Chem. Res.*, (S), 68 (1993).
- 63.-a) D. Craig, C. J. Etheridge y A. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7445 (1992); b) D. Craig, C. J. Etheridge y A. M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7487 (1993).
- 64.-M. Watanabe, M. Tsukazaki, Y. Hirakawa, M. Iwao y S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2914 (1989).
- 65.-G. Marino, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **13**, 235 (1971).
- 66.-E. J. Stamhuis, W. Drendt y H. van der Berg, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **83**, 167 (1964).
- 67.-K. Unverferth y K. Schwetlick, *J. Prakt. Chem.*, **312**, 882 (1970).
- 68.-A. Ichigaki y T. Shono, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **47**, 1467 (1974).
- 69.-G. Dana, P. Scribe y J. P. Girault, *Compt. Rend. (C)*, **275**, 49 (1972).

- 70.-J. P. Kutney, H. W. Hanssen y G. Vijayakumaran Nair, *Tetrahedron*, **27**, 3323 (1971).
- 71.-J. L. Goldfarb, J. B. Volkenstein y L. I. Belenkij, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **7**, 519 (1968).
- 72.-H. Gilman y G. F. Wright, *Chem. Rev.*, **11**, 323 (1932).
- 73.-B. Majoie, *Ger. Offen.* 2.030.625 (1971); Chem Abstr.: **74**, P76318h.
- 74.-R. Sornay, J. M. Meunier y P. Fournari, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 990 (1971).
- 75.-W. J. Evers, H. H. Heinshon, Jr., B. J. Mayers y A. Sanderson, *A. C. S. Symp. Ser.* 26, 1976 (Phenolic, Sulfur, Nitrogen Comp. Food Flavors Symp., 1975).
- 76.-G. F. D'Alelio, C. J. Williams, Jr. y Ch. L. Wilson, *J. Org. Chem.*, **25**, 1028 (1960).
- 77.-R. J. Petfield y E. D. Amstutz, *J. Org. Chem.*, **19**, 1944 (1954).
- 78.-R. Adams y A. Ferreti, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4927 (1959).
- 79.-H. W. Gschwend y H. R. Rodríguez, *Org. React*, **26**, 1 (1979).
- 80.-H. Gilman y F. Brener, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1216 (1934).
- 81.-C. D. Hurd y K. Wilkinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 739 (1948).
- 82.-P. E. Verkade, T. Morel y H. G. Gerritsen, *Recueil*, **74**, 763 (1955).
- 83.-D. J. Chadwick y C. Willbe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 887 (1977).
- 84.-V. Ramanathan y R. Levine, *J. Org. Chem.*, **27**, 1216 (1962).
- 85.-G. R. Ziegler y G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 513 (1968).

- 86.-a) G. M. Davies y P. S. Davies, *Tetrahedron Lett.*, 3507 (1972); b) M. J. Shiao, L. H. Shih, W. L. Chia y T. Y. Chau, *Heterocycles*, **32**, 2111 (1991); c) N. D. Ly y M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2085 (1977).
- 87.-S. M. Nolan y T. Cohen, *J. Org. Chem.*, **46**, 2473 (1981).
- 88.-Y. L. Goldfarb, Y. L. Dannyushevskii y M. A. Vinogradova, *Dokl. Akad. Nauk. USSR*, **151**, 332 (1963).
- 89.-E. Niwa, H. Aoki, H. Tanaka, K. Munakata y M. Namiki, *Chem. Ber.*, **99**, 3215 (1966).
- 90.-B. Cederlung, R. Lantz, A. B. Hörmfeldt, O. Thorsted y K. Undheim, *Acta Chem. Scand.*, **B31**, 198 (1977).
- 91.-M. Winter, F. Gautschi, I. Flament y M. Stoll, *U. S. Patent* 3,931,246 (1976).
- 92.-G. Wittig y G. Furhrmann, *Chem. Ber.*, **73**, 1197 (1940).
- 93.-H. Gilman y R. L. Belb, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 109 (1939).
- 94.-G. A. Suñer, P. M. Deyá y J. M. Saá, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1467 (1990).
- 95.-J. M. Saá, P. M. Deyá, G. A. Suñer y A. Frontera, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 9093 (1992).
- 96.-N. J. R. van Eikema Hommes y P. von Schleyer, *Tetrahedron*, **50**, 5903 (1994).
- 97.-D. J. Chadwick, M. V. McKnight y R. Nozochindo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1343 (1982).
- 98.-A. J. Carpenter y D. J. Chadwick, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5335 (1985).
- 99.-N. Dinh Ly y M. Schlosser, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 2085 (1977).
- 100.-D. L. Comins y M. O. Killpack, *J. Org. Chem.*, **52**, 104 (1987).



- 101.-G. C. M. Lee, J. M. Holmes, D. A. Harcourt y M. E. Garst, *J. Org. Chem.*, **57**, 3126 (1992).
- 102.-E. B. Pedersen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 473 (1977).
- 103.-M. J. Kurth y C. J. Soares, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1031 (1987).
- 104.-I. Bock, H. Bornowski, A. Rauft y H. Theis, *Tetrahedron*, **46**, 1199 (1990).
- 105.-D. J. Chadwick, J. Chambers, P. K. G. Hodgson, G. D. Meakins y R. L. Snowden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1141 (1974).
- 106.-J. L. Marco y J. A. Hueso Rodríguez, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2459 (1988).
- 107.-C. Harde y F. Bohlmann, *Tetrahedron*, **44**, 81 (1988).
- 108.-K. Wiesner, *Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod.*, [Proc.], 1st, 1, 7-27 (1981).
- 109.-G. D. Hartman y W. Halczencko, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1793 (1989).
- 110.-M. Gorzynski y D. Rewicki, *Liebigs Ann. Chem.*, **4**, 625 (1986).
- 111.-L. Camici, A. Ricci y M. Taddei, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5155 (1986).
- 112.-M. M. Robba, M. C. Zaluski y M. B. Roques, *C. R. Acad. Sc. Paris*, **264C**, 413 (1967).
- 113.-S. Gronowitz y U. Michael, *Arkiv Kem.*, **32**, 283 (1970).
- 114.-Y. Fukuyama, Y. Kawashima, T. Miwa y T. Tokoroyama, *Synthesis*, 443 (1974).
- 115.-M. Bernard, *Ger. Offen.* 2,030,625 (1969); Chem. Abstr.: P76318h, (1969)).
- 116.-I. Akimoto, M. Sano y A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 1587 (1981).

- 117.-B. Cederlund, R. Lantz, A. B. Hörnfeldt, O. Thorstad y K. Undheim, *Acta Chem. Scand.*, **31B**, 198 (1977).
- 118.-G. D. Hartman y W. Hahzenko, *J. Heterocyclic Chem.*, **27**, 127 (1990).
- 119.-Y. Kojima, S. Wakita y N. Kato, *Tetrahedron Lett.*, 4577 (1979).
- 120.-C. A. Molander y C. Kenny, *J. Org. Chem.*, **53**, 2134 (1988).
- 121.-H. Haarmann y W. Eberbach, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 903 (1991).
- 122.-J. H. Hall, J. Y. Chein, J. M. Kauffman, P. T. Litak, J. K. Adams, R. A. Henry y R. A. Hollins, *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 1245 (1992).
- 123.-Y. Yang y H. N. C. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 656 (1992).
- 124.-a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **25**, 508 (1986); b) L. S. Liebeskind y R. W. Fengl, *J. Org. Chem.*, **55**, 5359 (1990); c) D. Milstein y J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4992 (1979); d) Z. Z. Song y H. N. C. Wong, *Liebigs Ann. Chem.*, 29 (1994).
- 125.-a) N. Miyaoura, T. Yanagi y A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **11**, 513 (1981); b) N. Miyaoura, K. Yamada, M. Suginome y A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 972 (1985); c) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **63**, 419 (1991).
- 126.-I. Akimoto y A. Suzuki, *Synthesis*, 146 (1979).
- 127.-a) B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.*, **86**, 795 (1986); b) D. L. Boger y S. M. Weinreb, "Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis", Academic Press, Nueva York, 1987, pp. 307-310; c) Y. Yang y H. N. C. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1723 (1992).
- 128.-Z. Z. Song, Z. Y. Zhov, T. C. W. Mak y H. N. C. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **32**, 432 (1993).
- 129.-W. W. Levis, Jr., *U. S. Patent* 2,733,882 (1956) ;Chem. Abstr.: **51**, 8804 (1957).

- 130.-Z. N. Nazarova, Y. A. Babaev y L. G. Umanskaya, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, (1), 17 (1969); Chem. Abstr.: 70, 106411v (1969).
- 131.-K. Wiesner, T. Tsai Y. R., R. Kumar y H. Sivaramakrishnam, *Helv. Chim. Acta*, 67(4), 1128 (1984).
- 132.-J. J. Bohning y K. Weiss, *J. Amer. Chem Soc.*, 82, 4724 (1960).
- 133.-a) M. Ohara, K. Yamamoto y A. Sugihara, *Japanese Patent* 7969 (1962); Chem. Abstr.: 59, 5025 (1963). b) L. Field y R. B. Barbee, *J. Org. Chem.*, 34, 36 (1969).
- 134.-a) W. J. Evers, H. H. Heinshon, Jr. y J. M. Bernard para International Flavor & Fragrances Inc. N. Y., *U.S. Patent* 3,910,966 (1975); b) W. J. Evers, H. H. Heinshon, Jr., B. J. Mayers y E. A. Karoll, para International Flavor & Fragrances Inc. N. Y., *U.S. Patent* 3,917,869 (1975); c) W. J. Evers, H. H. Heinshon, Jr. y B. J. Mayers para International Flavor & Fragrances Inc. N. Y., *U.S. Patent* 3,922,288 (1975); d) W. J. Evers, H. H. Heinshon, Jr., B. J. Mayers y E. A. Karoll, para International Flavor & Fragrances Inc. N. Y., *U.S. Patent* 3,958,029 (1976); W. J. Evers, B. J. Mayers, H. H. Heinson Jr. y E. A. Karoll, para International Flavor & Fragrances Inc. N. Y., *Ger. Offen.* 2,437,890 (1975).
- 135.-a) Hsing-Jang Liu y Shu-Yuan Yu, *Synthetic Communications*, 16(11), 1357 (1986). b) Hsing-Jang Liu y Virginia Wiszniewski, *Tetrahedron Lett.*, 29(43), 5471 (1988).
- 136.-P.G. Mc. Dougal y Y. I. Oh, *Tetrahedron Lett.*, 139 (1986).
- 137.-J. M. Read, Jr., C. J. Mathis y J. H. Goldstein, *Spectrochim. Acta*, 21, 85 (1965).
- 138.-R. J. Abraham y H. J. Bernstein, *Can. J. Chem.*, 37, 1056 (1959).
- 139.-R. J. Abraham y H. J. Bernstein, *Can. J. Chem.*, 39, 216 (1961).
- 140.-R. J. Abraham y H. J. Bernstein, *Can. J. Chem.*, 39, 905 (1961).

- 141.-G. S. Reddy y J. H. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 583 (1962).
- 142.-S. Gronowitz, I. Johnson y A. B. Hörnfeldt, *Chem. Scr.*, **7**, 211 (1975).
- 143.-S. Rodmar, S. Forsén, B. Gesblom, S. Gronowitz y R. A. Hoffmann, *Acta Chem. Scand.*, **19**, 485 (1965).
- 144.-S. Rodmar, B. Rodmar, A. Alikham, S. Gronowitz y V. Pavulans, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 2515 (1966).
- 145.-H. Günther, *"NMR Spectroscopy"*, Ed. John Wiley, Stuttgart 1980, pp. 116-118.
- 146.-T. F. Page, Jr., T. Alger y D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5333 (1965).
- 147.-F. J. Weigert y J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3543 (1968).
- 148.- B. Bak, L. Hansen y J. Rastrup-Andersen, *Disc. Faradaay Soc.*, **19**, 30 (1955).
- 149.-a) A. Kiewiet, J. de Wit y W. D. Weringa, *Org. Magn. Resonance.*, **6**, 461 (1974); b) M. Maegi, E. Lipma, F. Lukevics y N. P. Ercak, *Org. Magn. Resonance.*, **9**, 297 (1977).
- 150.-S. Gronowitz, *"Advances in Heterocyclic Chemistry"*, Academic Press, Nueva York, 1963, Vol.1, p. 1.
- 151.-S. Gronowitz, *Arkiv Kemi*, **13**, 295 (1958).
- 152.-Las regresiones bilineales se han llevado a cabo con el paquete de software Fig. P<sup>153</sup> que permite el ajuste bilineal inmediato entre un valor de y y dos valores de tipo x.
- 153.-Biosoft, Cambridge (U.K.), versión 2.4, (1993).
- 154.-C. G. S. Swain y E. C. Lupton, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4328 (1968).
- 155.-D. F. Ewing, *Org. Magn. Resonance*, **5**, 567 (1973).

- 156.-B. P. Dailey y J. N. Shoolery, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3977 (1955).
- 157.-M. L. Higgins, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4123 (1953).
- 158.-H. D. Pritchard y H. A. Skinner, *Chem. Rev.*, **55**, 745 (1955).
- 159.-T. Schaefer, *Can. J. Chem.*, **40**, 1 (1962).
- 160.-T. Clark, *"A Handbook of Computational Chemistry. A Practical Guide to Chemical Structure and Energy Calculations"*, Ed. John Wiley & Sons, Nueva York, 1985.
- 161.-J. A. Pople y D. L. Beveridge, *"Approximate Molecular Orbital Theory"*, Ed. McGraw-Hill, Nueva York, 1970.
- 162.-M. J. S. Dewar, *"The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry"*, McGraw-Hill, Nueva York, 1969.
- 163.-J. N. Murrell y A. J. Harget, *"Semiempirical Self-Consistent-Field Molecular Orbital Theory of Molecules"*, Ed. John Wilwey, Londres, 1972.
- 164.-M. J. S. Dewar y W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977).
- 165.-M. J. S. Dewar y H. S. Rzepa, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 777 (1978).
- 166.-L. P. Davis, R. M. Guidry, J. R. Williams, M. J. S. Dewar y H. S. Rzepa, *J. Comput. Chem.*, **2**, 433 (1981).
- 167.-M. J. S. Dewar, M. L. McKee y H. S. Rzepa, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3607 (1978).
- 168.-M. J. S. Dewar y C. H. Reynolds, *J. Comput. Chem.*, **7**, 140 (1986).
- 169.-M. J. S. Dewar y E. Healy, *J. Comput. Chem.*, **4**, 542 (1983).
- 170.-M. J. S. Dewar, E. F. Healy y J. J. P. Stewart. *J. Comput. Chem.*, **5**, 358 (1984).

- 171.-Los cálculos MNDO se han llevado a cabo indistintamente en un ordenador personal compatible 386 de 40 MHz utilizando el paquete de software PCMODEL de Serena Software, Indiana (U.S.A.) o con el paquete de software MOPAC en un estación de trabajo Silicon Graphics del Aula de Diseño Molecular de la Facultad de Química de la Universidad Complutense de Madrid.
- 172.-R. Houriet, H. Schwarz, W. Zummack, J. G. Andrade y P. von R. Schleyer, *Nouv. J. Chim.*, **5**, 505 (1981).
- 173.-J. Capdevila y E. Canadell, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1055 (1981).
- 174.-Referencia 145, p. 64.
- 175.-Referencia 145, p. 366.
- 176.-Referencia 145, p. 42.
- 177.-Referencia 145, pp. 106-113.
- 178.-G. Vernin, *"Chemistry of Heterocyclic Compounds in Flavour and Aromas"*, Ellis Horwood Ltd., Inglaterra, 1982, p.15.
- 179.-J. A. Maga, *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **11**, 355 (1979).
- 180.-N. Pintauro, Ed. *"Food Flavoring Processes"*, Noyes Data Corporation, Park Ridge, N. J., 1976.
- 181.-T. Shibamoto, *J. Agric. Food Chem.*, **25**, 206 (1977).
- 182.-a) T. E. Furia y N. Bellanca, Eds., *"Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients"*, CRC Press, Vol. 2, 2ª ed., Cleveland, 1975, p.3; b) G. MacLeod y J. M. Ames, *Chem. Ind.*, 175 (1986); c) G. MacLeod y J. M. Ames, *J. Food Science*, **52**, 42 (1987).
- 183.-W. J. Evers, H. H. Heinsohn, Jr., B. J. Mayers y A. Sanderson, *"Phenolic, Sulfur and Nitrogen Compounds in Food Flavors"*, G. Charalambous e I. Katz, Eds., American Chemical Society, Washington D.C., 1976, p. 184.

- 184.-G. MacLeod, *Proc. I FST* (U.K.), **17**, 184 (1984).
- 185.-G. A. M. van der Ouweland y H. G. Peer, *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 501 (1975).
- 186.-W. J. Evers, H. H. Heinsohn, Jr., y M. H. Vock, *U.S. Patent* 4,098,910 (1978).
- 187.-Lista oficial de la "Flavoring Extract Manufacturer's Association" (FEMA).
- 188.-F. Grunschöber, R. L. Hall, J. Stofberg y C. A. Vodoz, "Survey of Worldwide Use of Artificial Flavoring Substances. Flavours", 1975, pp. 223-230.
- 189.-T. Shibamoto y G. F. Russell, *J. Agric. Food Chem.*, **24**, 843 (1976).
- 190.-H. Shigetatsu, S. Shibata, T. Kurata, H. Kato y M. Fujimaki, *J. Agric. Food Chem.*, **23**, 333 (1975).
- 191.-a) J. E. Hodge, *J. Agric. Food Chem.*, **1**, 928 (1953); b) J. E. Hodge, *Adv. Carbohyd. Chem.*, **10**, 169 (1955).
- 192.-J. E. Hodge, "The Chemistry and Physiology of Flavors", H. W. Schutz, E. A. Day y L. M. Libbey, Eds., The AVI Publ. Co. Inc., Westport, Connecticut (U.S.A.), 1967, pp. 465-489.
- 193.-a) D. F. Mills, G. G. Baker y J. E. Hodge, *J. Agric. Food mChem.*, **17**, 723 (1969); b) D. F. Mills, B. G. Baker y J. E. Hodge, *Carbohydrate Res.*, **15**, 205 (1970).
- 194.-Referencia 178, p. 161.
- 195.-P. T. Arroyo y D. A. Lillard, *J. Food Sci.*, **35**, 769 (1970).
- 196.-a) M. Fujimaki, S. Kato y T. Kurata, *Agric., Biol. Chem.*, **33**, 1144 (1969); b) M. Fujimaki, M. Tajima y H. Kato, *Agric. Biol. Chem.*, **36**, 663 (1972).
- 197.-A. C. Germs, *J. Sci. Food Agric.*, **24**, 7 (1973).

- 198.-a) N. Kobayashi y M. Fujimaki, *Agric. Biol. Chem.*, **29**, 698 (1965); b) N. Kobayashi y M. Fujimaki, *Agric. Biol. Chem.*, **29**, 1059 (1965).
- 199.-a) F. Ledl y T. Severin, *Chem. Mikrobiol. Technol. Lebensm.*, **2**, 155 (1973); b) F. Ledl, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.*, **157**, 28 (1975); c) F. Ledl, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.*, **161**, 125 (1976); d) F. Ledl y T. Severin, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.*, **167**, 410 (1978).
- 200.-E. J. Mulders, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.* **152**, 193 (1973).
- 201.-a) B. K. Dwivedi, R. G. Arnold y L. M. Libbey, *J. Food Sci.*, **37**, 689 (1972); b) B. K. Dwivedi, R. G. Arnold y L. M. Libbey, *J. Food Sci.*, **38**, 450 (1973).
- 202.-C. H. T. Tonsbeck, E. B. Koenders, A. S. M. van der Zijden y J. A. Losekoot, *J. Agric. Food Chem.*, **17**, 397 (1969).
- 203.-A. S. Dimoglo, M. Y. Gorbachov, I. B. Bersuker, A. I. Gremi, L. E. Vysotskaya, O. V. Stepanova y E. Y. Lukash, *Nahrung*, **5**, 461 (1988).
- 204.-B. I. Bersuker, A. S. Dimoglo, M. Y. Gorbachov, M. N. Koltsa y P. F. Vlad, *Nouv. J. Chim.*, **9**, 211 (1985).
- 205.-F. Yoshii, Q. Liu, S. Hirono e I. Moriguchi, *Chem. Senses*, **16**, 319 (1991).
- 206.-G. Buchbauer, K. Leonhardsberger, S. Winiwarter y P. Wolschann, *Helv. Chim. Acta*, **75**, 174 (1992).
- 207.-F. Yoshii, S. Hirono e I. Moriguchi, *Helv. Chim. Acta*, **76**, 2279 (1993).
- 208.-R. V. Golounia y M. Rothe, *Nahrung*, **26**, 151 (1982).
- 209.-F. Ohloff e I. Flament, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, **26**, 267 (1979).
- 210.-T. Shibamoto, *J. Agric. Food Chem.*, **28**, 237 (1980).
- 211.-D. D. Perrin, W. L. F. Armarego y D. R. Perrin, *"Purification of Laboratory Chemicals"*, Ed. Pergamon Press, 2ª ed., 1980.



- 212.-A. I. Vogel, *"Practical Organic Chemistry"*, Ed. Longmans, 3ª ed., 1977.
- 213.-M. Casey, J. Leonard, B. Lygo y G. Procter, *"Advanced Practical Organic Chemistry"*, Ed. Blackie, 1990, p. 164.
- 214.-J. Suffert, *J. Org. Chem.*, **54**, 509 (1989).
- 215.-P. D. Williams y E. Le Goff, *J. Org. Chem.*, **46**, 4143 (1981).
- 216.-G. H. Posner, J. J. Sterling, C. E. Whitten, C. M. Lentz y D. J. Brunelle, *J. Am Chem. Soc.*, **97**, 107 (1975).
- 217.-J. Burdon, P. L. Coe, C. R. Marsh y J. C. Tatlow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 639 (1972).
- 218.-R. Adams y H. H. Gibbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 170 (1957).
- 219.-a) E. J. Corey y N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6015 (1985); b) E. J. Corey y N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6019 (1985).
- 220.-A. Alexakis, J. Berlan y Y. Besace, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1047 (1986).
- 221.-K. Alder, H. Betzing y K. Heimbach, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **638**, 187 (1960).
- 222.-F. Huet, A. Lechevalier, M. Pellet y J. M. Conia, *Synthesis*, 63 (1978).
- 223.-A. Ishida y T. Mukauyama, *Chemistry Letters*, 1167 (1975).
- 224.-D. G. Manly y G. D. Amstutz, *J. Org. Chem.*, **21**, 516 (1956).
- 225.-R. A. Silverman y D. M. Burness, *J. Org. Chem.*, **33**, 1869 (1968).
- 226.-S. Gronowitz y G. Sörlin, *Ark. Kemi*, **19**, 515 (1962/63).
- 227.-C. H. Eugster, H. Conrad, M. Balmer, R. Prewo y J. H. Bieri, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 2636 (1981).

- 228.-Z. N. Nazarova y Y. A. Babaev, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **34**, 4068 (1964).
- 229.-a) O. G. Kulinkovich, I. G. Tishchenko y N. A. Roslik, *Zh. Org. Khim.*, **20**, 532 (1984); b) O. G. Kulinkovich, I. G. Tishchenko y N. A. Roslik, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 132 (1984).
- 230.-J. Koyanazi, K. Yamamoto, K. Nakayama y A. Tanaka, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 1093 (1994).
- 231.-Y. I. Oh y D. van der Veer, *J. Org. Chem.*, **54**, 91 (1989).
- 232.-R. V. Stevens, K. T. Chapman y H. N. Weller, *J. Org. Chem.*, **45**, 2030 (1980).
- 233.-Y. L. Goldfarb, B. S. Elyanov, Y. L. Danyushevskii, M. A. Katkina y G. M. Parfenova, *Zh. Org. Khim.*, **7**, 1915 (1971).
- 234.-a) R. Okazaki, Y. Negishi y N. Inamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1055 (1982); b) R. Okazaki, Y. Negishi y N. Inamoto, *J. Org. Chem.*, **49**, 3819 (1984).
- 235.-International Flavors & Fragrances Inc., *Neth. Appl. Patent* 7,601,172 (1975).
- 236.-W. J. Evers, H. H. Heinshon Jr., y B. J. Mayers para International Flavors & Fragrances Inc., *U.S. Patent* 4,031,256 (1977).
- 237.-D. Mackay, E. G. Neeland y N. J. Taylor, *J. Org. Chem.*, **51**, 2351 (1986).
- 238.-a) Canzoneri y Oliveri, *Gazz. chim. ital.*, **17**, 43 (1887); b) A. F. Sheppard, N. R. Winstow y J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2083 (1930).